

新药（功能食品）创制技术专利导航 项目报告

——国家三类新药牛磺罗定创制技术企业运营类专利导航

目录

前 言	5
1. 导航项目背景	6
1.1 产业环境	6
1.2 企业概况	12
1.3 技术现状	19
1.4 市场前景	23
2. 导航目标及内容	29
2.1 导航目标	29
2.1 主要内容	32
3. 专利检索策略	34
3.1 技术分解	34
3.2 数据来源	35
3.3 检索策略	36
3.4 数据处理	38
4. 总体趋势分析	39
4.1 专利申请趋势分析	39
4.1.1 全球及主要国家地区	39
4.1.2 中国及主要省市	43
4.2 专利申请地域分析	45
4.2.1 全球及主要国家地区	45
4.2.2 中国及主要省市	46

4.3 专利技术布局分析	47
4.3.1 专利技术构成	48
4.3.2 技术分支申请趋势	49
4.3.3 技术分支主要申请人分布	50
5. 竞争对手分析	51
5.1 专利申请人分析	51
5.1.1 全球专利主要申请人	51
5.1.2 中国专利主要申请人	57
5.1.3 吉林省专利主要申请人	58
5.2 专利发明人分析	59
5.2.1 全球专利主要发明人	59
5.2.2 中国专利主要发明人	60
5.3 主要竞争对手分析	61
6. 侵权风险评估	62
6.1 专利法律状态分析	62
6.1.1 专利法律状态	62
6.1.2 专利法律事件	64
6.2 专利侵权风险分析	65
6.2.1 主要合成路线	65
6.2.2 侵权风险分析	67
6.2.3 可规避性分析	68
7. 牛磺罗定技术开发策略	69

7.1 提升自主创新能力	69
7.1.1 促进牛磺罗定技术及应用水平的平衡发展 ..	71
7.1.2 掌握牛磺罗定技术产品开发自主知识产权 ..	72
7.1.3 强化牛磺罗定技术产品自主发展细分优势 ..	73
7.2 创新协同发展路径	74
7.2.1 加强产学研协同创新，促进技术成果转化 ..	74
7.2.2 注重高价值专利培育，加强海外专利布局 ..	75
7.2.3 拓宽产业投融资渠道，引入强力合作伙伴 ..	76
7.3 培养创新人才团队	77
8. 专利导航项目成果应用	79
9.附件	81
附件 1. 国内近年牛磺罗定重点专利	81
附件 2. 吉林省重点企业及核心专利	83
附件 3. 国家原料药产业相关政策	91
附件 4. 各省原料药产业相关政策	93

前言

本研究为医药企业运营类专利导航，主要是以提升企业竞争力为目标，以企业的核心技术产品国家三类新药牛磺罗定创制技术的专利导航分析为手段，推动专利融入支撑企业创新发展。

新药研发向来是医药健康企业发展的难点，一种创新药的背后往往蕴藏着企业或研发机构多年的努力。从临床前研究到上市销售，海量的资源投入让绝大多数企业望而却步，转向投入已有上市药物的仿制，从而规避创新失败的巨大风险。可喜的是，新药研发虽然难，国内仍有些企业愿意迎难而上，去直面风险和挑战，挑起新药研发创新的重担。长春三真实业就是这些企业中的一员，公司自创建之日起，始终把新药开发的重点放在现代生物技术方面，历经 20 余年的发展，先后研制成功“穿琥宁”、“炎琥宁”、“乙酰谷酰胺氯化钠注射液”、“红花黄色素及制剂系列产品”、“牛磺罗定系列产品”、“复方地舍平片（苟萌迭®）原料及制剂”等一批具有国内外先进水平的新药。其中，随着牛磺罗定相关产品的临床应用范围不断得到拓展，国内国际市场均展现出了较好的前景，而且企业拥有国家三类新药牛磺罗定创制技术的完全自主知识产权，是企业未来重点发展的技术产品。

在明确牛磺罗定为企业重点发展产品的基础上，将牛磺

罗定作为新药（功能食品）创制技术专利导航项目分析的主要对象，围绕牛磺罗定相关的关键技术，通过分析相关专利的分布格局，分析竞争对手的产品开发形成的潜在风险，综合提出企业开发牛磺罗定技术产品的相关策略和路径。

1. 导航项目背景

1.1 产业环境

1.1.1 国内外政策要求趋严

受新冠肺炎疫情以及国际局势的影响，全球医药健康产业迎来新挑战，中国和印度的原料药断供带来的制剂市场的供应混乱，上下游和物流运输受阻，原料药行业供应波动和经营风险逐步增大。欧美、印度等国家为应对原料药行业的波动纷纷出台政策或计划，鼓励原料药产业回流，保障国内重点原料药产业的供应渠道。

2020年2月，美国FDA宣称美国目前有20种药物短缺。这些药物的原料药或者成品来自中国。有FDA消息人士对外放风说，如果中国疫情持续恶化，美国至少有150种处方药将陷入短缺，包括抗生素在内，而有的药品没有替代品。美国政界和学界都表现出过度的担忧，有美国参议员直接表示将推动立法，降低美国医疗物资对中国的依赖。3月2日，时任美国总统特朗普在制药公司和生物技术公司代表见面

会上称，疫情的爆发突显了把之前被外包的药品和设备的制造供应链重新带回美国的重要性，为了遏制病毒的传播，“我们迫切需要”这些药品和设备，将采取措施降低对通过其他国家获得关键药品和设备的依赖程度。

2020 年 3 月，印度政府公布了一项鼓励国内生产原料药 API 和关键原材料 KSM 等药物的计划，其中包括一项价值 9 亿美元的生产激励（PLI）计划。该计划会为 53 种重要 API、KSM 等药物的制造商提供资金保障，这 53 种药物高度依赖中国进口。2020 年 4 月，印度政府对扑热息痛和克林霉素等药物的原料药实施了出口限制。当时印度对这些药物需求量很大，而这些药物的原料药，印度需要从中国进口。

2020 年 6 月，法国政府宣布，将鼓励恢复扑热息痛这一原料药的生产，扑热息痛 12 年前在法国停产。这是一种廉价药物，通常在法国药店以 3 美元左右价格出售，但这种生产是否能否维持长久仍是未知，本地生产商要面对的是能否在同国际市场上同类产品的低价竞争中生存下去。

另外由于原料药生产流程中涉及到的化学反应较多，它们对环境的影响在各国受到越来越多的管控。这些管控措施对当地原料原料药制造企业来说代价高昂，生产 API 的每个制造步骤都有潜在的污染风险，这些制造技术可能会将化学废物留在空气、水或土壤中，处理此类危险废物并确保安全。因此，欧美原料药行业现在面临的包括环境、成本等的诸多

问题，可能会导致当地原料药产业政策措施成为一纸空文。

从国内政策环境来看，我国是全球原料药生产和出口大国，自“十一五”规划提出“提高药品自主开发能力，巩固传统化学原料药、开发特色原料药”以来，不断强调提高原料药的自主开发能力，建立完善的药品保障体系；在“十四五”规划期间，更是明确提出推动原料药产业高质量发展的方向。

2016 年前，原料药行业在产业链中地位较低，不受重视，盈利能力低下、环保问题严峻为原料药行业长期标签，原料药生产企业处于链条中的弱势地位。2016 年之后，随着国内医药监管、药品集采等政策改革地推进顺利，原料药行业整体地位得到较高提升，尤其优质原料药企业在产业链上下游话语权增强。在一系列节能减排、环保低碳政策高压下，原料药企业被倒逼对相关制药设备升级换新，逐渐向高附加值的高端原料药领域拓展，生存下来的企业在产业链地位不断提升。同时，小散乱型企业趋于日渐严酷的竞争环境，逐渐被迫退出市场，再加上头部企业加大研发投入和高端原料药市场布局，进一步强化全球范围内的领先优势，国内原料药产业的集中度不断提升。

从整体上看，国家对原料药产业的政策导向是以产业可持续化和规范化发展为目的的。以国家发改委和工信部《关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知》为例，《方

案》鼓励原料药产业坚持创新驱动，强化系统观念，补齐技术装备短板，加快绿色低碳转型，推动布局优化调整，培育国际竞争新优势，从而构建新发展格局，夯实医药供应保障基础。到 2025 年，开发一批高附加值高成长性品种，突破一批绿色低碳技术装备，培育一批有国际竞争力的领军企业，打造一批有全球影响力的产业集聚区和生产基地。原料药产业创新发展和先进制造水平大幅提升，绿色低碳发展能力明显提高，供给体系韧性显著增强，为医药产业发展提供坚强支撑，为国际竞争合作锻造特色长板。国内各省份也结合自身的实际情况，纷纷出台了支持化学原料药产业的发展政策措施，鼓励化学原料药产业不断升级产业技术，实现产业结构优化集聚、高质量、低碳绿色发展。

1.1.2 人口老龄化趋势明显

根据联合国（UN）及国家统计局公开发布的相关数据显示，21 世纪，全球各国加速进入老龄化社会，发达国家和发展中国家的趋势均较为显著，发达国家人口老龄化、少子化趋势越加显著，发展中国家存在未富先老的情况。

从全世界范围来看，2000 年，全世界总人口为 61.4 亿人，2020 年增至 77.9 亿人，20 年间增长 16.5 亿人。2022 年，全世界人口突破 80 亿人。从中国国内来看，中国人口老龄化进程快于世界进程，一方面是由于少子化，10 年之前，我国出生人口规模在 1600 万水平，而 2020 年出生人口仅

1200 万，比上一年下降 265 万，降幅高达 18%。去年的出生人口也只有 1062 万，创下 1949 年以来新低。另一方面，由于人均经济发展水平低于全球平均水平，使得中国面临未富先老的情况，同时，全球范围内人口老龄化的明显趋势势必会加剧对医疗卫生资源的需求，预计原料药市场需求将呈快速增长趋势。

1.1.3 全球医药产业链转移

预计 2020-2024 年将有近 1,600 亿美元专利药到期，2022-2023 年到期最为集中，专利到期药品合计销售额近 1,000 多亿美元，大批专利药到期将刺激仿制药市场持续增长，直接带动全球原料药市场大规模扩张。

中国、印度、欧美、日本为全球传统的原料药主要产区，得益于全球医药产业链向中国、印度的持续转移，目前中国和印度已经成为全球主要的原料药出口基地。拥有全球最多原料药生产供应商，在大宗原料药和特色原料药领域占据较大优势，而欧美地区国家在高附加值的专利原料药领域占据主导地位，产品也主要供应出口。尽管如此，全球原料药产能仍持续从欧美发达国家向具备成本优势的中印两国转移，产能转移趋势愈加明显。中国具有完善的基础设施、齐全的基础化工产品品类、完善知识产权保护体系等多种优势，印度尚且有约 60%-70%的医药中间体需要依赖从中国进口。随着中国原料药企业的工艺水平、国际注册申报、质量控制体

系、专利运营能力等水平的逐步提高，有望在原料药产能持续转移的过程中承接更多全球订单，尤其是在特色原料药、专利原料药等高技术含量产品领域，不断巩固在原料药领域全球领先地位。

1.1.4 国内原料药产业链升级

随着国内市场对优质原料药需求的增长，国内原料药生产企业在产业链中的地位不断提升，市场份额持续向现存优质原料药企业集中。同时在药品集采大背景下，疗效较好的新药销售业绩通过医保渠道实现迅速增长，加速替代老一代同类型药物，直接拉动相应原料药产量不断增长，此部分优质原料药大多掌握在久经市场考验的制剂企业或优质原料药企业手中，优质原料药企业产品有望实现持续增长。

在绿色环保低碳背景下，原料药项目上马审批趋严，江苏省目前已禁止新建医药中间体项目，浙江、河北省等地新建原料药项目均需进入相应的产业园，原料药项目建设成本近亿元，行业进入壁垒提高。我国化学原料药固定资产投资完成额同比下滑，说明我国原料药行业新建产能下滑趋势明显。

生产建设成本增加推动原料药进入提价通道，青霉素类、解热镇痛类、他汀类、普利类等常见大宗原料药、特色原料药品类价格上行趋势明显。技术落后、环保不达标中小原料药企业被关停或被迫退出市场，中小企业依靠不规范运行获

得的低成本优势不再，原料药行业恶性低价竞争局面得到彻底解决。在行业壁垒提高、新建产能减少、中小产能加速出清的情况下，国内原料药产业竞争格局日趋明朗，市场份额持续向运营规范、环保达标的原料药头部企业集中。

1.2 企业概况

在国内原料药产业高端化、绿色化发展等大背景下，企业的创新主体地位和作用进一步凸显。吉林省在医药健康产业方面，历经多年发展，积累了巨大的资金、人才、技术等相对优势，但在创新原料药方面，具有自主技术、知识产权优势的品种较少。近些年，随着吉林省科技发展计划加大对化药、原料药研发活动的支持，涌现了较多具有发展前景的原料药品种，其中一款名为牛磺罗定的原料药在开发进程、知识产权、市场化开发等方面走在了前列，开发主体为长春三真实业集团公司。

1.2.1 企业基本情况

长春三真实业集团公司始创于 2002 年 2 月 21 日，集团主要由长春三真实业有限公司和长春迈灵生物工程有限公司等分子公司组成，是一家以现代高新生物技术、煤化工技术为核心，集现代药物、功能食品、新能源等技术与产品的研发生产销售于一体的现代高科技民营企业。

集团子公司长春三真实业有限公司，注册资金 2350 万

元人民币。主营生物技术、基因工程技术、工程食品、保健品等，同时进行生物工程化学有机中间体研究。开发、技术咨询、转让、服务，生物质能源、洁净煤的技术开发，特定催化剂的技术开发。2008 年公司获得高新技术企业。在新能源领域，企业主要开展了以清洁能源为主的洁净煤关键技术（SZ）研究。2009 年，洁净煤关键技术（SZ）及产业化研究项目被吉林省列为首批重大科技攻关项目，获得了政府的大力支持。公司对该技术完全拥有自主知识产权，已经获得多项专利，形成了一个全新的技术集群，在本行业领域具有革命性意义。目前，本项目技术已日趋成熟，达到了产业化发展阶段。

集团子公司长春迈灵生物工程有限公司，注册资金 2000 万元人民币。主营生物技术、基因工程技术、生物工程化学、工程食品、轻工方面的技术研制、技术咨询、技术服务、技术转让、有机中间体开发、销售，化妆品及卫生用品的零售。在新药开发领域，先后成功研制出“穿琥宁”、“炎琥宁”、“乙酰谷酰胺氯化钠注射液”、“红花黄色素及制剂系列产品”、“牛磺罗定系列产品”、“复方地舍平片（苛萌迭®）原料及制剂”等一大批具有国内外先进水平的新药，有的项目已转化为商品药进入市场，有的正在进行中试研究和临床试验研究。

目前，集团公司质量管理体系完备，具有全面质量管理

能力。在坚持和巩固现有主营业务的同时，还先后出资创办长春朗驰农业高新技术有限公司、长春中精科技发展有限公司、长春德恩翔生物技术有限公司、长春朗驰环境工程有限公司、吉林省迈灵药业有限公司等企业，形成了以长春三真实业集团公司为主体，覆盖生物医药、现代农业、绿色非常规能源等多领域的现代高科技民营企业发展格局。

1.2.2 企业组织结构

企业具有完备的组织机构，目前主要有六个职能部门：办公室、研发部、生产技术部、质检部、销售部、财务部。以研发为主体，生产技术部及质检部为依托，形成新产品开发技术流程化作业，研发部主要负责新产品、新设备立项调研，信息情报收集及新产品研究开发工作。生产技术部和质检部在研发部门的指导下负责新产品实现及产品质量保证。

1.2.3 经营团队情况

拥有由具有直接技术与丰富经验的专业人士组成的高水平核心管理队伍，平均年龄在 40 岁左右。全部具有大学本科以上学历，其中多人主持过国家和地方重大科研项目的研发工作在各自分管范围内均具备应有专业能力以及组织管理能力，并能够在经营活动中，不断完善，持续创新。

1.2.4 企业财务状况

公司截至 2020 年末，资产总额为 3444.02 万元，其中：长春三真实业有限公司资产额为 1820.96 万元，长春迈灵生

物工程有限公司资产额为 1623.06 万元。流动资产总额为 1408.57 ,其中长春三真实业有限公司流动资产 370.24 万元 , 长春迈灵生物工程有限公司流动资产 1038.33 万元 ; 固定资产总额为 318.34 万元 , 其中长春三真实业有限公司 206.61 万元 , 长春迈灵生物工程有限公司固定资产 111.73 万元 , ; 长春迈灵生物工程有限公司长期投资 473 万元。长春三真实业有限公司无形资产 1244.11 万元 , 无形资产中含公司在长春高新技术产业区北区丙二十六路以北购置土地 20 , 000 多平方米的入账价值。目前在該块土地上已完成了土地平整、勘测、环评、消防等工程。

公司近年来在研制开发新产品上投入了大量资金 , 新产品投资周期比较长 , 因此近年来财务状况较为紧张。公司债务总额为 2741.98 万元 , 其中长春三真实业有限公司 724.65 万元 , 长春迈灵生物工程有限公司 2017.33 万元 ; 流动负债中的其他应付款总额为 1552.26 万元 , 其中长春三真实业有限公司 144.45 万元 , 长春迈灵生物工程有限公司 1407.81 万元。长期借款总额为 860 万元 , 长春三真实业有限公司长期借款额为 600 万元 , 长春迈灵生物工程有限公司长期借款额为 260 万元。

1.2.5 知识产权经营情况

公司拥有一支高水平的知识产权研发管理队伍 , 现有员工 22 人 , 其中 : 自有研发人员 13 人 (博士 2 人 ; 硕士 1 人 ;

学士 10 人)；外聘兼职研发人员 2 人。具备技术领域专业能力以及知识产权管理能力，多人曾主持过国家和地方重大科研项目的研发工作。共拥有授权专利 28 项，其中：药品类有 6 项已授权发明专利和 5 项已受理发明专利；食品类有 4 项已授权实用新型和 15 项已受理发明专利；另外洁净煤有 7 项专利、煤化废水处理有 14 项专利。

表 1-1 三真实业集团药品类专利表

序号	专利名称	类型	专利号	授权情况
1	以穿琥宁为原料制备穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐的工艺	发明	ZL200810050617.9	授权
2	一种穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐的制备工艺	发明	ZL200810050618.3	授权
3	一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂	发明	ZL200810050662.4	授权
4	一种地舍平的检测方法	发明	ZL200710055591.2	授权
5	一种甲氯噻嗪重结晶的高纯度种子循环注入方法	发明	ZL201310143779.8	授权
6	一种甲氯噻嗪固体分散体及其制备方法	发明	ZL201310145199.2	授权

7	牛磺罗定在制备抗 HIV 病毒药物中的应用	发明	202010638924.X	受理
8	牛磺罗定在制备抗冠状病毒药物中的应用	发明	202010638926.9	受理
9	牛磺罗定在制备抗 HPV 病毒药物中的应用	发明	202010638927.3	受理
10	牛磺罗定在制备抗新型冠状病毒 SARS-CoV-2 药物中的应用	发明	202010639186.0	受理
11	一种化合物在治疗和预防新型冠状病毒和流感病毒药物方面的应用	发明	202010994928.1	受理

表 1-2 三真实业集团食品类专利表

序号	专利名称	类型	专利号	授权情况
1	中药粉碎提取装置	实用新型	201820983517.0	授权
2	中药提取罐	实用新型	201820983474.6	授权
3	中药提取反渗透装置	实用新型	201820983506.2	授权
4	中药提取微孔过滤装置	实用新型	201820983485.4	授权
5	一种滋阴雌蚕蛾奶片	发明	201711310749.6	受理
6	一种能够提高老年人机	发明	201711310781.4	受理

	体肝脏功能的肝脏提取物冻干食品			
7	一种壮阳方便汤块	发明	201711307955.1	受理
8	一种治疗肾衰的方便汤块	发明	201711308030.9	受理
9	一种壮阳雄蚕蛾奶片	发明	201711308113.8	受理
10	一种能够提高老年人机体肾脏功能的肾脏提取物冻干食品	发明	201711308122.7	受理
11	一种能够提高老年人机体免疫功能的脾脏提取物冻干食品	发明	201711308170.6	受理
12	一种能够提高老年人机体免疫功能的胸腺提取物冻干食品	发明	201711309754.5	受理
13	一种能够提高老年人机体免疫功能的小牛脏器提取物冻干食品	发明	201711310518.5	受理
14	一种能够降低血脂的蚕蛹油奶片	发明	201711310713.8	受理
15	一种带有干燥剂的瓶盖	发明	201810730071.5	受理

16	一种中药粉碎提取装置	发明	201810661528.1	受理
17	一种中药提取罐	发明	201810661120.4	受理
18	一种中药提取反渗透装置	发明	201810662486.3	受理
19	一种中药提取微孔过滤装置	发明	201810661839.8	受理

1.3 技术现状

长春三真实业集团在新药开发领域建树颇多，尤其在地舍平及牛磺罗定相关产品及技术方面具有独特优势，但因牛磺罗定在临床实践中的应用领域不断得到拓展，且企业拥有该技术领域的完全独立知识产权，初步形成了消杀应用产品并推向市场，完成了临床前药学试验，正在推动牛磺罗定药物制剂及前期临床研究，因此将牛磺罗定核心专利及产品作为新药创制技术专利导航项目分析的主要对象，在本节对牛磺罗定相关产品及技术的发展现状进行分析研究。

1.3.1 技术发展概况

牛磺罗定 (taurolidine), [双(1,1-二氧-4 氢-1,2,4-噻二嗪) 甲烷] 是一种广谱的抗菌、抗真菌和抗内毒素的药物。临床主要用于治疗严重脓血症和腹膜炎；用于严重外科感染和肿瘤外科手术。后来被用于各种癌细胞的凋亡试验

取得意外的成功，被喻为最有应用前景的癌症治疗药物之一，是临床上亟待开发的选择性好、靶向作用强、使用剂量可调节、临床应用效果好的新型抗肿瘤药物。

牛磺罗定可治疗严重微生物感染，如伴有大量的 G⁺和 G⁻杆菌的菌血症和败血症或真菌感染是非常复杂的，采用常规方法治疗很难治愈。还包括外科感染，严重的腹部感染如：腹膜炎，胰腺炎，胆囊炎、胸膜炎和骨感染如：骨髓炎。住院病人常常发展成败血病，脓血症，另外使用免疫抑制剂（皮质类固醇）、化疗、辐射、静脉输液污染、局部出血、外伤、癌症、免疫缺乏、病毒感染、糖尿病、各种形式的内服药感染、伴随 G⁺和 G⁻感染的败血症。这些严重的感染临床一般采用抗生素治疗，但收效甚微，即使开始用抗生素挽救了败血病人的生命，那也仅有很短的生存机会紧接着会再复发（大约三年），因为细菌毒素会引起病人器官损伤。

牛磺罗定及其代谢产物氧氢噻二嗪均具有抗菌、抗内毒、抗粘连的作用，在对抗需氧和厌氧细菌、分枝杆菌和真菌具有广谱抗菌活性。不但不释放大量的毒素。而且具有特效的抗内毒素和外毒素的作用。在欧洲各国如英国、瑞典、德国等已经将它们用来代替抗生素治疗病人的感染和败血症。它克服了抗生素的治疗缺陷，在多年的临床应用过程中，挽救了由于严重感染的危重病人的生命，受到广泛的关注。另一方面，由于临床抗生素的滥用，造成耐药菌株层出不穷，临

床急需对金葡菌、链球菌、厌氧菌、真菌均有抑制作用、且对青霉素耐药菌、葡萄球菌，万古霉素耐药菌等多种耐药菌株敏感的“超级抗生素”，牛磺罗定就是这种不产生耐药菌的“超级抗生素”。

1.3.2 海外研发历程

1981 年在瑞士牛磺罗定被首次开发成功。瑞士盖氏制药（Geistlich Pharma）公司在瑞士和德国发布牛磺罗定可以治疗腹膜炎和积脓症。1988 年德国勃林格殷格翰公司 Boehringer Ingelheim 开发上市；目前市场上的生产销售的公司还有：韩国 Samjin Pharmaceutical 公司，Ireland/UK Geistlich sons Limited Pharmaceutical，已在英国、瑞士、德国、韩国等国上市销售，上市剂型主要为注射液。规格 250ml、100ml、500ml：2%牛磺罗定，500ml：0.5%牛磺罗定、5ml：2%牛磺罗定。商品名为：taurolin, taurolock 等。

1.3.3 主要作用机制

20 世纪 70 年代牛磺罗定被发现为一种广谱抗菌药，并以高剂量无系统毒性用于临床。20 世纪 70 年代首先合成，与其它化合物对比，牛磺罗定的抗菌活性依靠一种化学反应，二级产物产生牛磺罗定代谢的副产物活性。

早期的生化和形态学研究显示含羟甲基的牛磺罗定分解产物直接与细胞壁成分反应从而干扰它们与生物学的表面粘附性。牛磺罗定初步水解释放单体形式-氧氢噻二嗪，

在酸性条件下或与细菌作用后，氧氢噻二嗪继续分解释放出亚甲基乙二醇和抗菌性失活的代谢物牛磺酰胺。形成的羟甲基衍生物，与存在于细菌细胞壁中的脂聚糖相互作用，从而起到抗菌、抗内毒素作用。另外，含有羟甲基的牛磺罗定分解产物直接与细胞壁成分反应从而干扰它们与生物学表面的粘附性，具有抗粘附性。牛磺罗定还可通过阻止坏死细菌释放内毒素和中和已释放的内毒素，抑制败血症和内毒素血症。

羟甲基组成了抗菌剂代表性药物还有诺昔替林，它通过分解 oxymethylenethiourea 释放羟甲基从而发挥其杀菌的活性；其作为治疗膀胱感染或其它体腔感染的输液剂已超过 20 年。诺昔替林的一个缺点是它在溶液中不稳定。

牛磺罗定是发现的一个新的羟甲基载体，更加稳定而且没有毒性，是自然产物牛磺酸和氨基磺酸的浓缩产物。另一方面，牛磺罗定可通过阻止坏死细菌释放内毒素从而抑制败血症和内毒素血症。牛磺罗定的抗菌活性机制表明与从牛磺罗定中转换成的羟甲基对细菌细胞壁-NH 基团的作用有关。这种羟甲基转换作用的产物为牛磺酸和二氧化碳，因此这种杀菌剂具有低毒性。大量的文献报道中关于使用牛磺罗定一直没有报道有关副作用、耐药菌、重复感染。牛磺罗定在体内、体外均有强大抗肿瘤作用，其机理主要是抑制单核细胞对 IL-1 的释放(因为 IL-1 是强大促细胞生长因子)及显

著的抗病原体粘附能力,同时还认为牛磺罗定可能有直接杀伤肿瘤细胞作用,因为它能释放“甲基醇”。

1.4 市场前景

1.4.1 临床应用趋势

牛磺罗定对革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌,厌氧性微生物,和真菌具有广谱的抗菌活性。尤其是在医院内的具有对抗生素产生耐药性的细菌或真菌感染,牛磺罗定可以通过注射或者输液的方式作为抗生素的代替物。在英国、瑞典和德国已经有一些地区把牛磺罗定作为抗生素的替代品。牛磺罗定作为静脉注射和输液用药,还可以消除患者因为溶液经过输液管引起的热源的毒性。因此,牛磺罗定与氧氢噻二嗪以抗菌浓度与营养液对人体的灌输对于维持在输液过程中的无菌也有一定的好处。

牛磺罗定及其代谢产物氧氢噻二嗪均具有抗菌、抗内毒、抗粘连的作用,在对抗需氧和厌氧细菌、分枝杆菌和真菌具有广谱抗菌活性。不但不释放大量的毒素,而且具有特效的抗内毒素和外毒素的作用。在欧洲各国如英国、瑞典、德国等已经将它们用来代替抗生素治疗病人的感染和败血症。它克服了抗生素的治疗缺陷,在多年的临床应用过程中,挽救了由于严重感染的危重病人的生命,受到广泛的关注。

牛磺罗定是一种广谱抗 G⁺菌, G⁻菌, 厌氧菌和真菌的抗

菌抗内毒素药物。已经被有效用于预防局部外科手术，弥漫性含脓腹膜炎导致的浓血症。已经被证明在临床上有效的治疗成人耳炎，胸浓血症并且在治疗拔牙后综合症上优于氯四环素。病例研究显示了在治疗导尿管相关的败血症和支气管扩张有较好的疗效。牛磺罗定的耐受性好并已经有报道没有产生耐药菌。

综上所述，牛磺罗定具有广谱抗菌、抗内毒素和抗粘连作用，是治疗严重感染如脓血症和腹膜炎；可用于严重外科感染和肿瘤外科手术。安全、有效没有毒副作用的新型药物。必将成为抗菌、抗内毒素又不产生耐药的“超期抗生素”，必将为人类战胜疾病做出无法估量的贡献。另外，牛磺罗定还有很强的抗癌、抗凝血作用，为该品种的进一步开发提供很大的空间。

1.4.2 市场发展前景

随着医学的进步一般性传染病的逐渐被控制，恶性肿瘤已成为常见且严重威胁人类生命和生活质量的主要疾病之一。在第 18 届国际抗癌联盟大会上，世界卫生组织发表的一项研究报告表明，全球癌症状况将日益严重，在今后 20 年间新增患者人数将由目前的每年 1000 万增加到 1500 万，因癌症而死亡的人数也将由目前每年 600 万增至 1000 万，已成为继心脑血管病之后人类死亡的第二大重要原因。

根据 KaloramaInformation 的数据分析，2010 年全球肿

瘤市场份额主要分布来看，美国是全球最大的抗癌药物市场、欧盟和日本其次，三者所占市场份额分别达到 41%、35%、6%。据预计 2014 年我国抗肿瘤药物行业市场规模将突破人民币约 1175 亿元；到 2016 年，此市场规模将预计约达人民币 1760 亿元；未来几年的市场增速预计还将保持在 23%左右。

从全球肿瘤发病率和死亡率分析，未来十年全球抗肿瘤药物的产业发展空间依然很大。其一全球发病率总体呈现上升趋势，造成肿瘤诊断药物和治疗药物的需求旺盛；其二全球癌症死亡率虽然逐年降低，但是肿瘤治疗具有特殊性，患者需要全程接受科学正规治疗以延缓肿瘤进展或防止肿瘤复发，死亡率降低意味着患者长期治疗的概率增加，导致对治疗药物的需求增加。因此肿瘤术后防止复发转移给新型肿瘤药物的开发提供了巨大的行业发展机会。

近几年来，我国每年新增肿瘤病人 200 万人，死亡 130 多万人左右，目前全国肿瘤患者总数估计在 450 万人左右，因此近几年来抗肿瘤药市场销售额呈逐年快速增长的势头，年平均增长率高于 12%，大大高于全球其它大类药物的年平均 8%的增长率。肿瘤手术治疗是目前最主要的方法，但防止复发转移仍然是最大难题。通常采用术后放、化疗，由于多数抗肿瘤药物毒副作用较大，在祛除、杀死肿瘤细胞的同时，也杀死正常细胞，在治疗上给病人带来难以忍受的痛苦和肌体损害，这些问题一直是肿瘤治疗的主要难点，因此给新型

肿瘤药物的开发和生产提供了巨大的机会。

1970 年,牛磺罗定被合成并作为抗菌和抗毒素类药物在欧盟国家投入临床使用,主要通过作用于细菌的细胞膜,治疗创伤手术后的感染及腹腔粘连,其化学成分主要为双甲烷及由牛磺酸和甲醛分子形成的双芳香环结构。

牛磺罗定原来是被用于抗感染治疗药物而被开发出来的,后来被用于各种癌细胞的凋亡试验并取得了意外的成功,同时其作用机理也得到了证明,被越来越多地应用于各种癌症的临床治疗,据相关文献证实牛磺罗定可杀死至少 28 种不同的人类肿瘤细胞,包括卵巢、乳腺、脑、结肠、前列腺、膀胱和肺肿瘤等。因此被喻为最有应用前景的癌症治疗药物之一。

国外实验室报道,牛磺罗定的药物浓度为抗感染作用的 $1/100$ ($\mu\text{mol/L}$) 时,可对多种肿瘤细胞具有明显的细胞毒性效应。Jacobi 等研究发现,兔肠道肿瘤经腹腔镜手术切除后,局部或静脉注射牛磺罗定能够明显抑制因手术引起肿瘤细胞加速增殖及转移性肿瘤生长。在几种人类实体瘤细胞研究中,牛磺罗定同样显示了明显的肿瘤生长抑制作用,并且大多数肿瘤细胞的生长抑制都与诱导细胞凋亡作用有关。其他研究发现,牛磺罗定对于正常的骨纤维细胞,不仅很难诱导凋亡,并且凋亡的细胞很快自身修复。更令人感兴趣的发现是,牛磺罗定不仅可提高荷瘤小鼠的生存率,并显示了对

其骨髓造血和肝脏、肾脏等功能较小的毒副作用。然而，牛磺罗定诱导细胞凋亡的机制迄今仍不十分清楚，Darnowski 等报道，牛磺罗定通过激活细胞色素 c 依赖的线粒体途径诱导人前列腺癌细胞的凋亡；而 Stendel 等报道，牛磺罗定除了通过细胞色素 c 依赖的线粒体途径诱导神经胶质瘤细胞凋亡外，还通过调节死亡受体(Fas-ligand)介导的凋亡途径，直接或选择性的抑制神经细胞存活。本公司于 2005 年成功合成牛磺罗定，在实验室研究中，发现其对多种肿瘤细胞具有强烈的细胞毒效应，同国外报道相似，牛磺罗定可诱导黑素瘤细胞凋亡，并通过调节 Bcl-2 家族蛋白，激活 caspase-9 和 caspase-3，经线粒体依赖途径诱导黑素瘤细胞凋亡，论文已于 2007 年在 Journal of Surgical Oncology 上发表。然而，牛磺罗定对不同肿瘤细胞诱导细胞凋亡的分子生物学机制，以及是否还有其他机制参与其抗肿瘤效应，仍需进一步探讨。所以，作为具有潜力开发的抗肿瘤新药，牛磺罗定有必要进行进一步的基础及前期临床研究。

医药的开发和投放从趋势上看，靶向性的、低毒性、提高病人生存质量的肿瘤药会有更大机会。恶性肿瘤细胞非常容易从原发病灶上脱落，脱落的肿瘤细胞随血液或淋巴流布全身，一旦条件成熟就会迅速生长，形成转移性病灶。控制肿瘤细胞的侵袭扩散是避免肿瘤恶化、提高肿瘤治疗效果、改善患者生存质量及延长患者寿命的有效措施。牛磺罗定对

癌症手术起到抑制感染和抑制转移的双重作用，可抑制肿瘤的增长，能减少基质肿瘤浸润生长，可用于创伤组织局部清洗，可以控制肿瘤细胞的侵袭扩散，明显提高患者生存质量，延长患者生存时间，是辅助治疗恶性肿瘤的一种安全、可靠、疗效满意的治疗方法。

从 SFDA 和 CDE 官方网站查询情况看，还没有该药品制剂和原料药的相关申请，目前为止该药品在国内目前还是空白状态，属于填补国内空白的新药。据国外相关文献报道，该药品在抗肿瘤和抗病毒感染方面显著的疗效，国外各大医疗机构也积极进行临床研究。目前过高的价格严重的制约了其应用，只要大幅度地降低其价格，就一定会会有光明的市场前景。

由于该药物有很好的应用前景，所以世界上多家知名的药品生产厂商正竞相进行研制开发，但由于其制造工艺复杂使该药的生产成本一直居高不下，瑞士盖氏化学（Geistlichsohue SG）虽有制剂产品（Taurolidne®）上市，但因其原料药成本高，使其制剂产品的价格也非常高，（每 250ml，2%。1000 欧元）这种价位很难在国内推广。这样使其应用的被限定在小范围高收入人群内，无法进行大众化普及和在中国患者中推广使用，如何尽快降低该药品的生产成本已成为被攻关的主要目标。由于长春三真实业集团公司在该产品的生产成本上优势，可以用更低销售价格快速的占领

国际市场份额。

综上所述，牛磺罗定是一个安全无毒副作用、疗效确定、无耐受性的新型广谱抗菌、抗内毒素、抗真菌、抗粘附性、抗癌、抗凝血作用，具有非常广阔的开发前景。已经证实对预防术后感染及其它细菌感染的治疗，对癌症手术起到抑制感染和抑制转移的双重作用。将起到抗生素无法达到的作用，填补国内空白。本项目制备技术的成功将有广阔的产业化前景，并可产生明显的社会效益、经济效益和环保价值。

2. 导航目标及内容

2.1 导航目标

长春三真实业集团的专利采用的是以半胱胺盐酸盐为原料，通过氯化，叠氮化，氢化，最后与甲醛缩合制备目标产物牛磺罗定。专利的合成路线避免了反应步骤多、化学原料多且复杂以及易产生副反应的缺点，利用本专利保护的工艺制备的牛磺罗定纯度比较高，制剂比较稳定，疗效更加确切。

为助长春三真实业集团公司高质量发展牛磺罗定相关技术及产品，吉林省科企技术转移转化研究院接受企业委托，实施《牛磺罗定新药专利导航工程》，本报告以全球牛磺罗定相关技术、产品专利为研究对象，通过本次专利导航工程

全景揭示全球牛磺罗定相关专利整体情况，聚焦企业核心专利，为企业在牛磺罗定技术、产品研发过程中实现自主创新开发、有效专利布局、技术创新引进和人才团队培养，以及协同创新及管理运营等方面的决策提供科学依据。

长春三真实业集团公司独立承担化药新药牛磺罗定原料药开发项目，主要研究内容包括：牛磺罗定原料药合成工艺路线中试验证，牛磺罗定原料药的质量标准研究、中试生产研究、稳定性研究，并完成所有临床前研究工作，整理资料，向 CFDA 申请取得临床研究受理通知书等。

在已确定的牛磺罗定原料药合成工艺条件下，在 20Kg/批的中试规模基础上，以半胱胺盐酸盐为原料，通过氯化，叠氮化，氢化，最后与甲醛缩合制备目标化合物。确定具体工艺设备及其工艺技术参数；质量标准研究，在已建立的牛磺罗定原料药含量测定方法基础上，开展方法专属性、准确度，溶解性能、熔点测定方法等研究，开展有关物质中的盐酸牛磺酰胺、游离甲醛检查方法深入研究，确定最终质量标准控制指标。纯化并获得对照品，开展标准品研究；中试生产研究，确定的合成工艺路线后，在符合要求的生产设备和检验仪器条件下，进行原料药中试生产，获得合格的中试产品；稳定性研究，针对牛磺罗定原料药中试产品按《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究。考察项目牛磺罗定原料药的性状外观、熔点、酸碱度、

溶液的颜色与澄清度、杂质、干燥失重/水分、有关物质、含量等。

在吉林省科技发展计划项目支持下，长春三真实业集团科研人员成功打通了化药新药牛磺罗定原料药开发技术路线，并实现了中试放大生产。确定以半胱胺盐酸盐和甲醛为起始原料的合成路线，即以半胱胺盐酸盐为原料，通过氯化，叠氮化，氢化最后与甲醛缩合制备目标化合物。找到了合适的合成溶剂、溶媒和最优化的牛磺罗定大生产的合成工艺路线，减少对环境的污染，降低药品的毒性，减少中间过程，降低合成成本。制定了原料药的质量标准，找到最佳检测方法，使产品质量可控，易于检验。经过各项质量检测、结构确证、稳定性考察等，牛磺罗定原料药含量提高到 99%以上，含量提高到 98.5%以上，有关物质盐酸牛磺酰胺小于 1.0%，各项指标均达到和超过国外水平。

企业获得了牛磺罗定的质量标准 1 项、新技术 1 项、人才培养 3 人、国家发明专利 1 项的重大成果。完全掌握了该药品的合成工艺技术，质量检测控制技术，产品各项技术质量指标完全符合相关要求，且生产成本不到国外的一半，完全可以替代进口药物。

目前，该类新药临床前研究资料已经完成，可以判断该项制备技术处在成长期，因此将化药新药牛磺罗定制备技术视为长春三真实业未来发展的关键核心技术进行导航分析。

以提升企业竞争实力为目标，以核心产品、技术开发为核心，贯通专利导航、技术开发和专利布局运营，推动专利支撑企业创新发展。

2.1 主要内容

立足于当前推动原料药产业高质量发展大背景，本报告选取企业核心技术、产品牛磺罗定为研究对象，开展专利导航分析，确定导航分析的技术路线及方法，首先对技术所在的行业进行背景调查，充分考虑牛磺罗定国内外发展历程及政策、市场、技术环境信息，其次进行技术分解与检索式制定，结合对全球牛磺罗定相关专利的全面检索，再次对文献检索与数据处理，然后对专利与相关信息进行深入分析，从专利申请趋势、申请地域、申请人、发明人、技术布局、法律状态等方面出发，进行全方位聚焦分析，最后提出了企业发展牛磺罗定，开展全球重点领域专利布局，推动牛磺罗定技术、产品等成果转化多方面的意见建议。

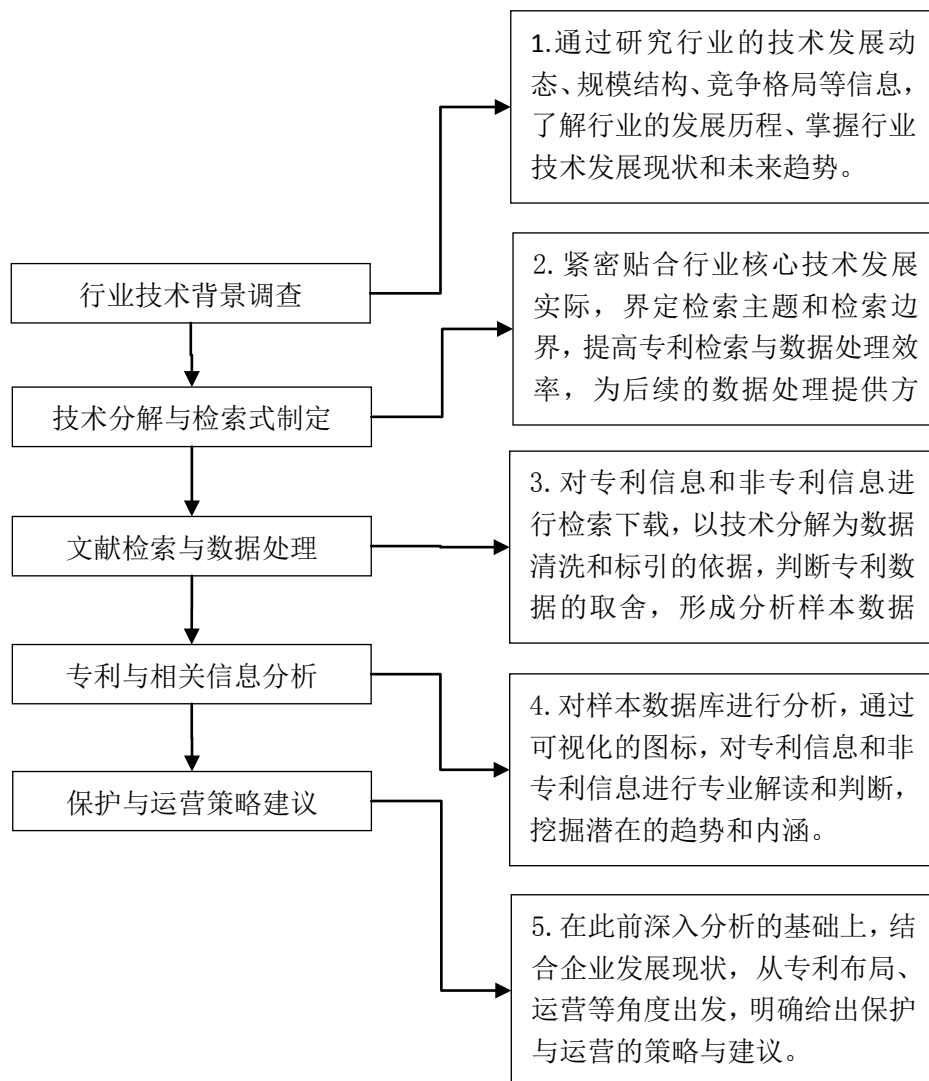


图 2-1. 专利导航分析技术路线图及方法

3. 专利检索策略

3.1 技术分解

通过技术调研、专家咨询、资料查询等方式，对牛磺罗定制备技术的技术环节进行了细致梳理，一级分支分为了目标原料药合成、原料药精制与纯化、质量标准制定、稳定性研究四个部分，二级分支在一级分支的基础上，细分为牛磺酰氯盐酸盐制备技术、牛磺酰叠氮盐酸盐制备技术、牛磺酰胺盐酸盐制备技术等 7 个部分，三级分支在二级分支的基础上，进一步确定关键技术，并对关键技术进行了进一步的分解。

表 3-1 企业核心专利牛磺罗定定制备技术分解表

	一级分支	二级分支	三级分支
	目标原料药 合成	牛磺酰氯盐酸盐制备技术	二氯甲烷代替四氯化碳进行磺酰化反应
		牛磺酰叠氮盐酸盐制备技术	
		牛磺酰胺盐酸盐制备技术	采用 D296 树脂分散钯催化剂代替钯炭催化氢化

牛磺罗定制备技术		牛磺罗定粗品制备技术	采用多聚甲醛代替甲醛水溶液进行缩合反应
	原料药精制与纯化	牛磺罗定原料药的精制与纯化技术	加入乙腈，加热溶解，过滤除去少量不溶物，浓缩，4冷却。
	质量标准制定	质量标准控制技术	高氯酸（0.1mol/L）非水滴定法
	稳定性研究	原料药稳定性研究	性状外观、熔点、酸碱度、溶液的颜色与澄清度、杂质、干燥失重/水分、有关物质、含量等

3.2 数据来源

为了对牛磺罗定专利技术领域进行全面有效的分析，项目组主要选取了 Web of Science 数据库、德温特数据库、欧洲专利数据库、万象云专利数据平台数据库、国家知识产权局数据库、合享新创专利数据库、OOPPAT 专利搜索平台、

Innography 专利数据平台、Incopat 数据库、万方数据库、维普数据库、清华同方数据库、中国专利文摘数据库 (Chinese patent abstract database, 简称 CNABS) 中国知网 (China National Knowledge Internet, 简称 CNKI) 作为主要的检索数据库。检索数据截止时间为 2022 年 8 月 15 日。

3.3 检索策略

主要选取二级技术分支作为主要查询，搜集关键词和分类号进行验证和是错。确定有效的关键词和分类号，厘清检索关键词以及检索式间的逻辑关系，制定检索式。同时对具有明确关键词的三级分支进行检索。尽可能扩展相关的关键词和分类号，反复检索获得预期样本目标。

表 3-2 关键词表

中文关键词	英文关键词
牛磺罗定 50G; 滔罗啉; 滔 罗 林 ; 牛 磺 罗 定 ; 4,4'-亚甲双[四氢 -2H-1,2,4- 噻 二 嗪]1,1,1',1'-四氧化 物 ; 4,4'-Chemicalbook' -亚甲基双(四氢	taurolin;TAUROLIDINE;2H-1,2,4 -Thiadiazine,4,4'-methylenebi s[tetrahydro-,1,1,1',1'-tetra oxide;4,4'-Methylenebis(perhy dro-1,2,4-thiadiazin1,1-dioxi de);4-[(1,1-Dioxo-1,2,4-thiad iazinan-4-Chemicalbookyl)meth

-1,2,4-噻胺嘧啶 1,1-二氧化物); 牛磺罗定 ;4,4'-亚甲基双(1,2,4-噻二嗪烷 1,1-二氧化物)	yl]-1,2,4-thiadiazinane1,1-dioxide;4,4'-Methylenebis(tetrahydro-2H-1,2,4-thiadiazine1,1-dioxide);Taurolidine;4,4'-methylenebis[tetrahydro-2h-1,2,4-thiadiazine]1,1,1',1'-tetraoxide
---	---

表 3-3 检索式表

检索式 1	牛磺罗定 or 滔罗林 or 都洛宁 or 4,4'-亚甲基双-(四氢-2H-1,2,4-噻二嗪)-1,1,1',1'四氧化物) or 双(1,1-二氧-4氢-1,2,4-噻二嗪)甲烷
检索式 2	Taurolidine or taurolin? or taurolidina or Geistlich? or,4()Methylenebis((tetrahydro()2H()1()2()4()thiadiazine1()1()1()1()tetraoxide)orBis(1()1()dioxane()4()hydrogen()1()2()4()thiadiazine)methane

3.4 数据处理

对检索到的专利进行去噪去重和标引，主要采用检索批量标引为主、人工阅读标引为辅的方式，按照技术分解表，逐步细化技术重点，对采集到的数据进行规范化加工处理，即删除无效数据、删除重复数据、完善缺失数据及数据格式标准的统一。标引根据分析目标主要分为常规标引和自定义标引，常规标引字段主要涉及文献号和日期相关信息、及时信息、相关案件信息、相关人信息，自定义标引字段主要涉及技术功效、重要专利等。

专利数据处理方法按性质分主要包括定性分析方法、定量分析方法等。专利信息的定性分析方法是指通过对专利文献的内在特征，即对专利技术内容进行归纳总结、演绎、分析与综合抽象以及概括等，了解和分析某一技术发展状况。具体地说，就是根据专利文献提供的技术主题、专利国别、专利发明人、专利受让人、专利分类号、专利申请日、专利授权日、专利引证文献等技术内容，广泛进行专利信息搜集，同时，对搜集到的专利文献（专利说明书）内容进行阅读、标引等。

专利信息的定量分析方法是建立在数学、统计学、运筹学、计量学、信息科学等学科的基础之上，通过数学模型和图表等方式，从不同角度研究专利文献中所记载的技术、法律和经济等信息。具体来说，定量分析方法是在对大量专利

信息加工整理的基础上,对专利信息中的专利分类、申请日、申请人、发明人、申请人所在国家、专利引文等进行科学计量,从中提取有用的、有意义的信息,并将个别零散的信息转化成系统的、完整的、有价值的情报。

本导航项目主要采取定性和定量结合的方式,通过数据信息的可视化分析,对牛磺罗定制备技术专利信息开展专利信息分析和非专利信息分析。本报告的研究范围仅限于牛磺罗定制备技术,研究范围小且精准,因此相关专利申请的申请量较小。

4. 总体趋势分析

4.1 专利申请趋势分析

专利申请趋势,可以对专利技术发展历程进行探究,从申请趋势的变化中研究技术发展阶段,从中一窥该产品或技术的未来发展趋势。

4.1.1 全球及主要国家地区

(1) 全球专利申请趋势

全球牛磺罗定专利申请量及授权量趋势见图 4-1,主要反应了 1983 年至 2022 年,全世界范围内牛磺罗定技术领域逐年公开的专利申请量、授权量。申请量较多的年份为牛磺

技术领域热度较高的年份，申请趋势上升可以从侧面反映牛磺罗定技术领域的研发投入活动呈上升趋势。由于发明授权的周期长，专利公开具有延后性，因此 2019 年以来的申请量和授权量较低。

截至 2022 年 5 月，全球专利申请量为 958 件，经过去重、清洗后为 682 件。

从全球的专利申请趋势来看，全球牛磺罗定专利技术发展大致划分为 1995 年之前的萌芽期、1995 年至 2005 年间的上升期，以及 2005 年至今的平稳期三个阶段。

技术发展萌芽期（~1995 年）：这是自 1981 年在瑞士牛磺罗定被首次开发成功后，应用牛磺罗定在抗菌领域应用实现的最早专利，此后随着研发人员对牛磺罗定抗菌作用认知的不断深入，在抗菌领域的应用获得了一定的专利。在抗生素的抗药性进入社会公众视线后，寻找一种无抗药性并且广谱、无害的药物成为药物研发领域广泛追求的目标。

技术发展上升期（1995~2005）：在这一时期，随着牛磺罗定化学合成方式得到了改良，各界研究院所获得牛磺罗定变得更加便宜，牛磺罗定在更广范围的应用被发现，如抗内毒素等方面的发现至今仍在惠及广大患者，科研界也在进行多方尝试，为牛磺罗定相关技术的发展寻找更多的可能性。

技术发展平稳期（2005~至今）：进入新世纪后，随着全球人口的增长和资源环境问题的凸显，医疗资源需求获得更

多的关注，牛磺罗定技术开发获得了相对持续的关注，2019 年的专利申请量为达到了 46 件。

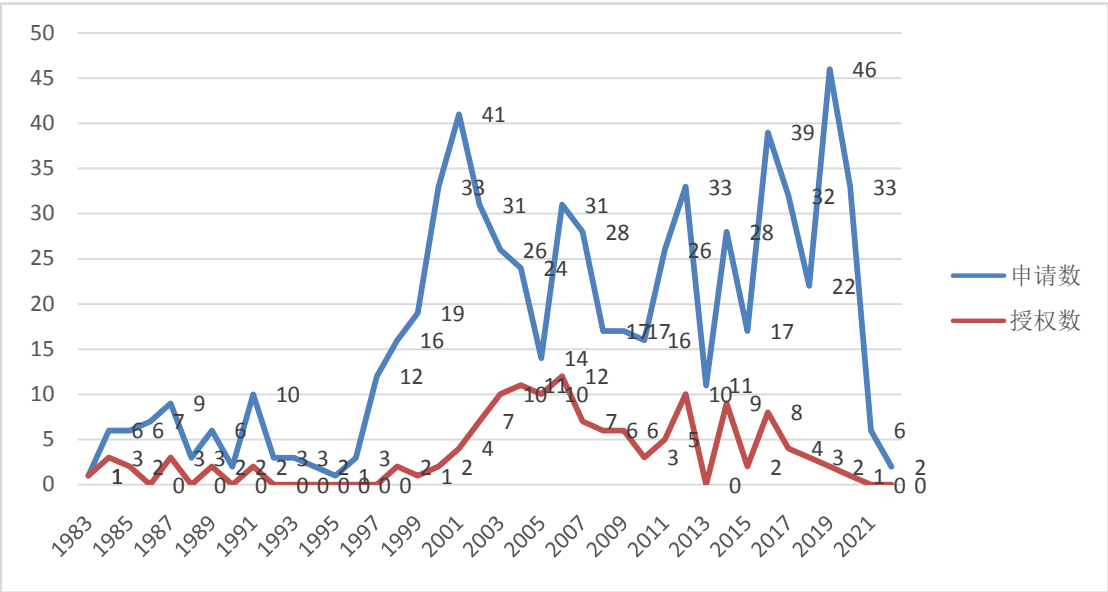


图 4-1 牛磺罗定全球专利申请及授权态势（单位：件）

（2）主要国家地区申请人全球专利申请趋势

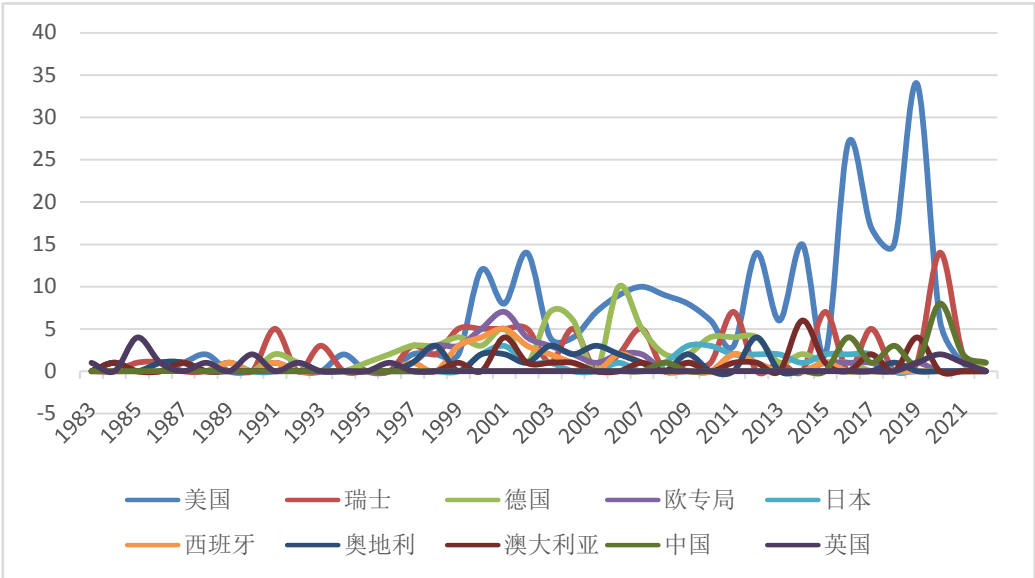


图 4-2 牛磺罗定主要国家地区申请人相关专利申请趋势图
（单位：件）

截至 2022 年 5 月，共检索到来自美国、瑞士、德国、欧专局、日本、奥地利、西班牙、澳大利亚、中国、英国专

利申请人的专利申请量分别是 235 件、74 件、66 件、39 件、28 件、26 件、25 件、25 件、20 件、4 件，其中美国申请量排名世界第一位。

从主要国家地区申请人的全球专利申请趋势来看，中国在牛磺罗定相关专利的申请趋势与全球的申请趋势大致相符，在牛磺罗定技术领域发展的平稳期入局，是发展历程中起着十分重要的作用，中国在牛磺罗定专利布局较晚，从 2008 年开始有专利布局，在医药健康产业及原料药产业相关政策的推动下，专利申请量不断增长，2016 年以来的短短五年时间内，相关专利申请量超过英国等起步较早的国家，并在 2021 年的牛磺罗定专利累计申请量达到 20 件。

美国、瑞士、德国、奥地利等欧美申请人在牛磺罗定专利技术领域起步较早，美国在 2016 年开始专利的申请量开始加大，在 2019 年的年申请量达 34 件；值得一提的是，日本在节能环保产业起步比欧美国家晚，但日本从 2001 年开始加大专利申请，历经 16 年后，日本的专利申请量在 2017 年开始超过西班牙、奥地利、澳大利亚等国的专利申请量；美国的专利申请趋势呈现阶段性变化趋势，在 1999 年后，经历了至少 3 次申请高峰期，这应该是得益于曾经引以为傲的医药研发与审批体系，英国的专利申请趋势不够明朗，申请数量远远少于前述国家，专利申请主要集中在近 3 年，但相关技术产品的发展仍然值得重视。

4.1.2 中国及主要省市

中国及主要省市专利申请量与专利申请趋势见图 4-3，
图 4-4。

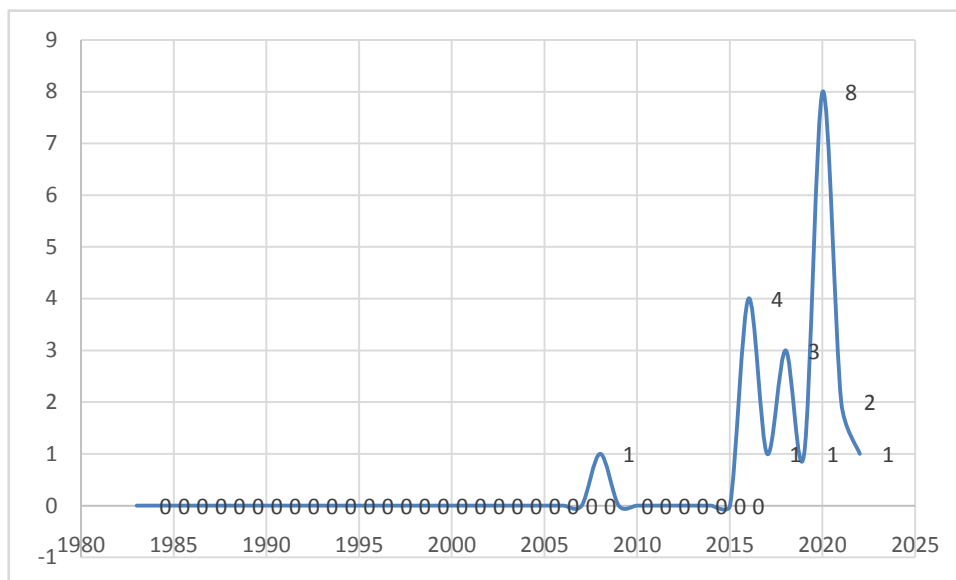


图 4-3 牛磺罗定中国专利申请趋势（单位：件）

截至 2022 年 5 月，检索到牛磺罗定中国申请人专利总量 22 件，

在 2008 年之前，牛磺罗定在中国申请人的专利申请趋势不甚明显，随着社会各界对全面健康领域的重视，2008 年开始加快专利申请的步伐，并于 2016 年呈现连年持续发展态势。此外，结合中国总受理趋势与中国申请人的专利申请趋势来看，可以看出，牛磺罗定专利中国申请人以主要国内主，进行 PCT 国家专利申请的较少。

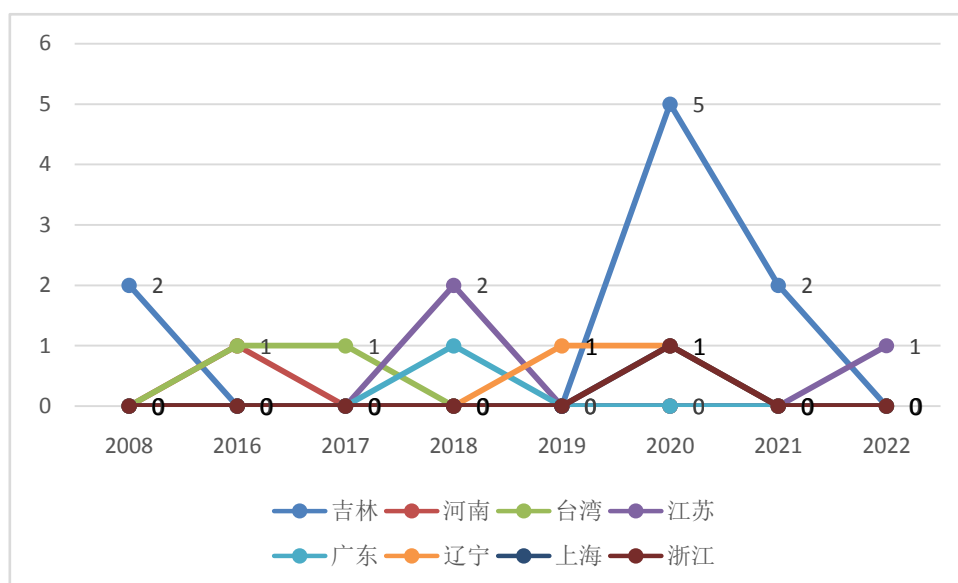


图 4-4 牛磺罗定主要省市专利申请趋势（单位：件）

截止到 2019 年 11 月，检索到吉林、河南、台湾、江苏、广东、辽宁、上海、浙江牛磺罗定在全国的专利申请量分别为 9 件、1 件、2 件、3 件、1 件、2 件、1 件、件。吉林省、江苏省、台湾省、辽宁省占据全国的前四位。

从主要省市的专利申请趋势来看，吉林省、江苏省与中国在牛磺罗定技术专利申请趋势最为近似，吉林省在 2008 年开始加大专利申请，与中国专利申请同步进入持续发展期，并在 2021 年累计申请量达到 9 件；江苏省从 2016 年开始加大出现专利申请，这同江苏省和吉林省自十三五以来，大力发展化学原料药产业政策导向密切相关。河南省、广东省、辽宁省、上海市、浙江省申请量相对较少，但仍高于其他省份。

4.2 专利申请地域分析

专利申请地域，可以反映牛磺罗定专利技术在各个地域的被关注程度。对专利申请地域的分析主要为主要来源国申请量分析，可以反映牛磺罗定在该国家或地区的技术创新能力和活跃程度；在专利技术或者而研究开发活动较为活跃或者市场规模庞大的地域，申请人才会更加重视在该国家或地区开展专利布局，实现专利更大的经济价值。

4.2.1 全球及主要国家地区

牛磺罗定主要国家地区专利技术来源国情况如图 4-5，显示牛磺罗定专利技术在世界各地的专利申请量分布情况。颜色的深浅表示申请量的多少，越深表明在该地区的相关专利申请量越多。

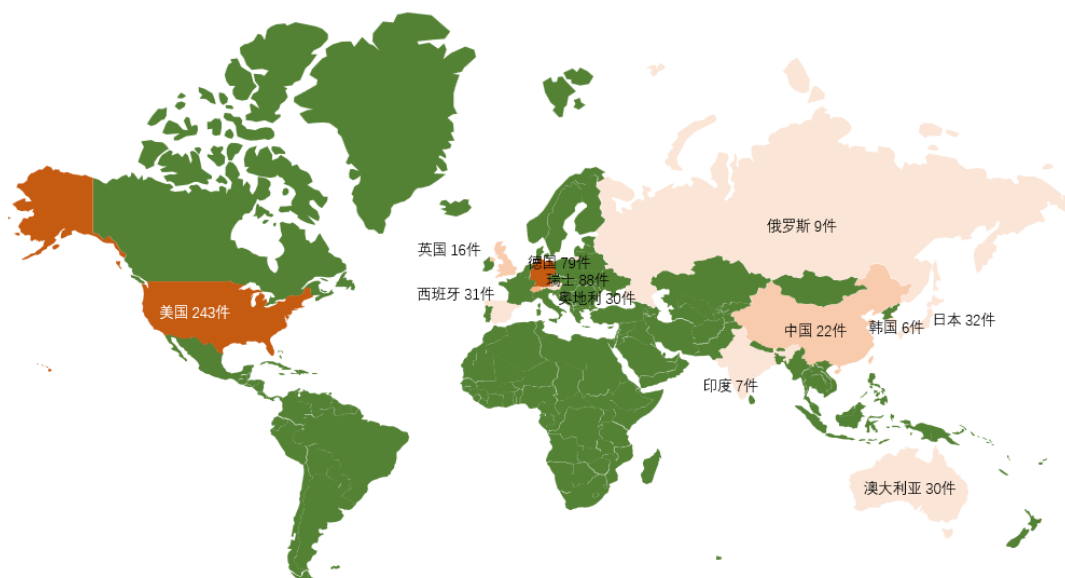


图 4-5 牛磺罗定全球专利主要来源国

从专利来源的国家地区来看，来自美国申请人的专利数量有 243 件，排名第一，并领先于世界上其他主要的国家和地区，是牛磺罗定专利技术的主要发源国。其次是瑞士，专利技术产出 88 件；德国排名第三，申请相关专利 79 件。日本以 32 件专利技术的产出量占据全球第五位，西班牙凭借 31 件专利技术跻身于全球第六位。其他的主要来源国还有奥地利、澳大利亚、中国等国家在牛磺罗定专利技术领域也颇有建树。

从专利布局的国家地区来看，美国在牛磺罗定专利技术领域专利申请量遥遥领先于其他国家，除了本国技术本国布局外，其余国家比如瑞士、德国均有在美国布局，也是牛磺罗定专利技术领域专利布局的重点地区。

值得关注的是，中国台湾省的专利技术产出量虽然同领先国家相比仍然较少，但是也是牛磺罗定专利技术领域不可忽视的科研力量。

4.2.2 中国及主要省市

牛磺罗定专利技术领域中国专利主要省市申请量见图 4-6，中国省市中，吉林省是全国牛磺罗定专利技术研发能力最强的地区，全省专利申请量为 9 件。其次是江苏省，全省专利申请量为 3 件。然后是台湾省和辽宁省，随后是上海市、广东省、河南省、浙江省。吉林省虽然专利申请量排名

全国第一 ,但授权专利较少 ,失效专利 4 件 ,在审专利 3 件。

吉林省内牛磺罗定专利技术主要产出地为长春 , 9 件专利基本都源自长春市 , 表明吉林省牛磺罗定专利技术主要集聚在长春地区。



图 4-6 牛磺罗定中国专利申请量分布

4.3 专利技术布局分析

通过对牛磺罗定全球专利技术所在领域、类别的分析 , 明确当前牛磺罗定全球专利布局 , 探索未来牛磺罗定专利技术发展方向。

4.3.1 专利技术构成

在牛磺罗定专利技术领域，全球专利技术构成占比如图，体现了牛磺罗定技术领域主要技术分支的专利分布，专利量较多的技术分支，创新活跃度相对较高。主要的技术分支分别为 A61K31、A61K9、A61P35、A61K45、A61P31、A61K47、A61K38、C07D285、A61L27、A61F2。其中 A61K31 是最大的技术分支，相关专利量为 421 件，为含有机有效成分的医药配制品。其次为 A61K9 即以特殊物理形状为特征的医药配制品，共 162 件。再次为 A61P35，即抗肿瘤药，共 151 件。再然后是 A61K45，共 113 件，即不包含的含有效成分的医用配制品。然后是 A61P31 抗感染药，即抗生素、抗菌剂、化疗剂，共 110 件。A61K47 也是较为重要的技术分支，以所用的非有效成分为特征的医用配制品，例如载体或惰性添加剂；化学键合到有效成分的靶向剂或改性剂。共 103 件。

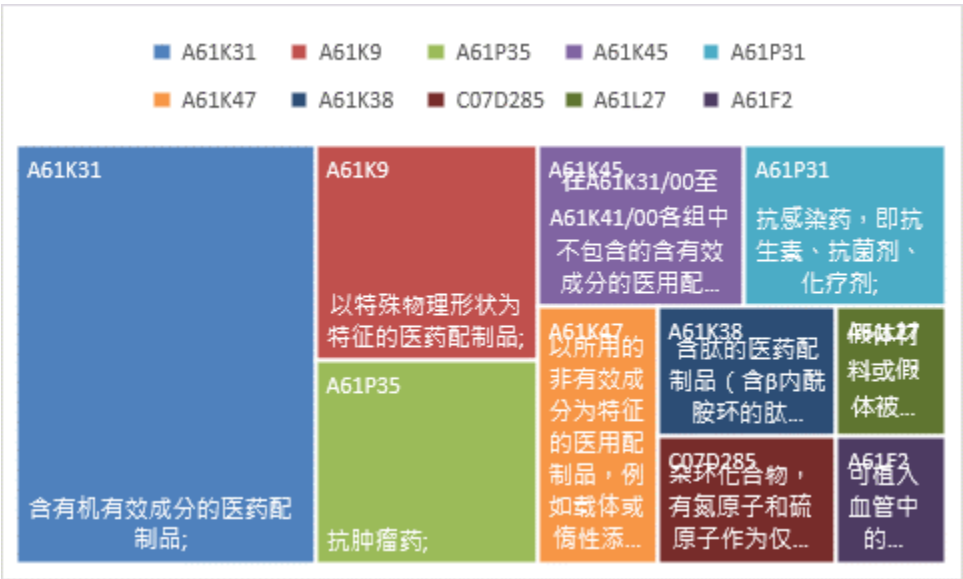


图 4-7 牛磺罗定全球专利主要技术构成（单位：件）

A61K38 主要为含肽的医药配制，共 78 件。C07D285 为杂环化合物，有氮原子和硫原子作为仅有的杂环原子的环，共 76 件。A61L27 为假体材料或假体被覆材料，共 47 件。A61F2 为可植入血管中的滤器；假体，即用于人体各部分的人造代用品或取代物；用于假体与人体相连的器械；对人体管状结构提供开口或防止塌陷的装置，共 47 件。

4.3.2 技术分支申请趋势

牛磺罗定专利技术领域在主要技术分支的专利申请变化情况如图，在 A62K31 技术分支（含有机有效成分的医药配制品）申请量变化趋势较为显著，申请趋势的上升可视牛磺罗定技术领域在该技术分支上的技术研发热度高于其他技术分支。

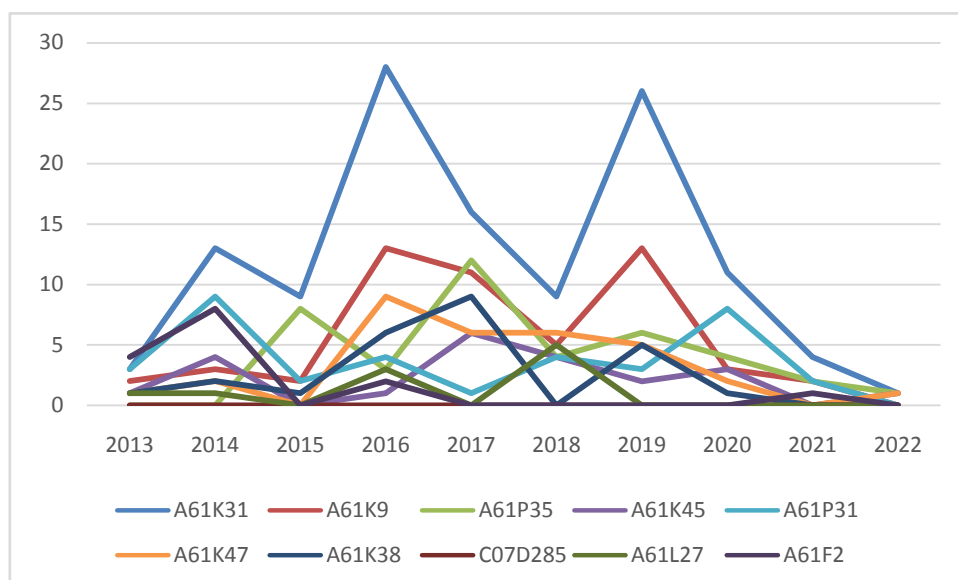


图 4-8 2013-2022 年牛磺罗定全球专利主要技术分支申请趋势（单位：件）

4.3.3 技术分支主要申请人分布

牛磺罗定全球专利各技术分支内领先申请人的分布情况如图。瑞士盖氏制药在各主要的技术分支的专利申请量均高于其他企业。尤其在 A61K31 类专利领域，相关申请量达到了 182 件，远远高于其他企业在该技术分支的申请量。其次是在 A61P35 类专利领域，该公司相关专利申请量达到了 108 件。在 A61K9 领域，该公司的申请量达到了 75 件，可以说其在主要的技术分支上都进行了较多的专利布局，具有较强的技术竞争力，可以作为潜在学习对象和合作伙伴。

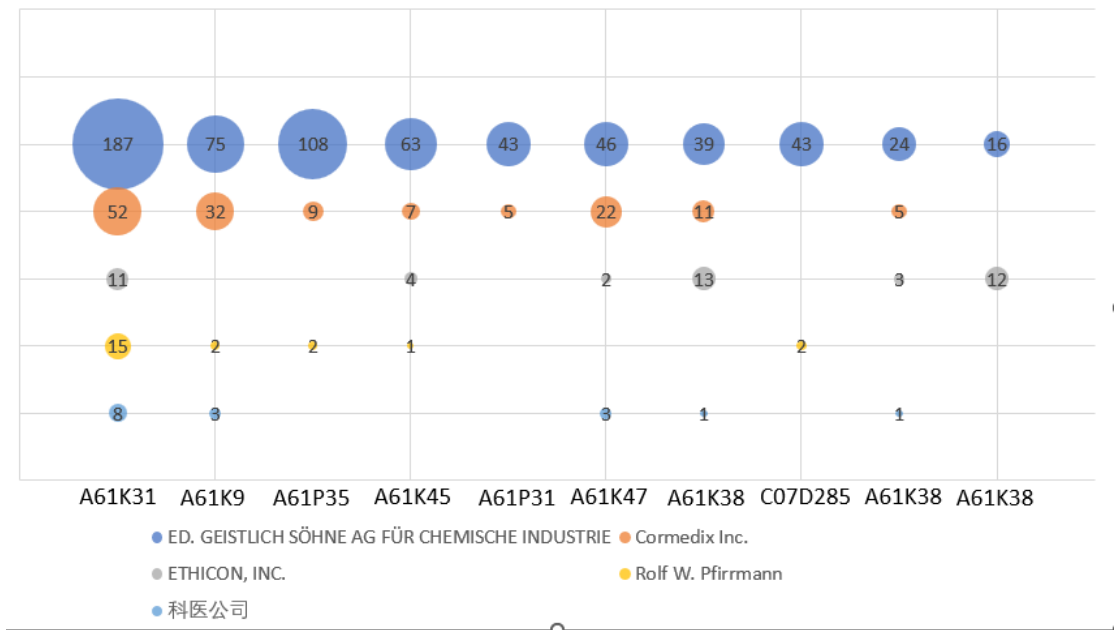


图 4-9 牛磺罗定全球专利技术分支主要申请人（单位：件）

5. 竞争对手分析

5.1 专利申请人分析

5.1.1 全球专利主要申请人

(1) 主要申请人

牛磺罗定专利技术领域全球专利申请量排名前 15 位的申请人如图 5-1。

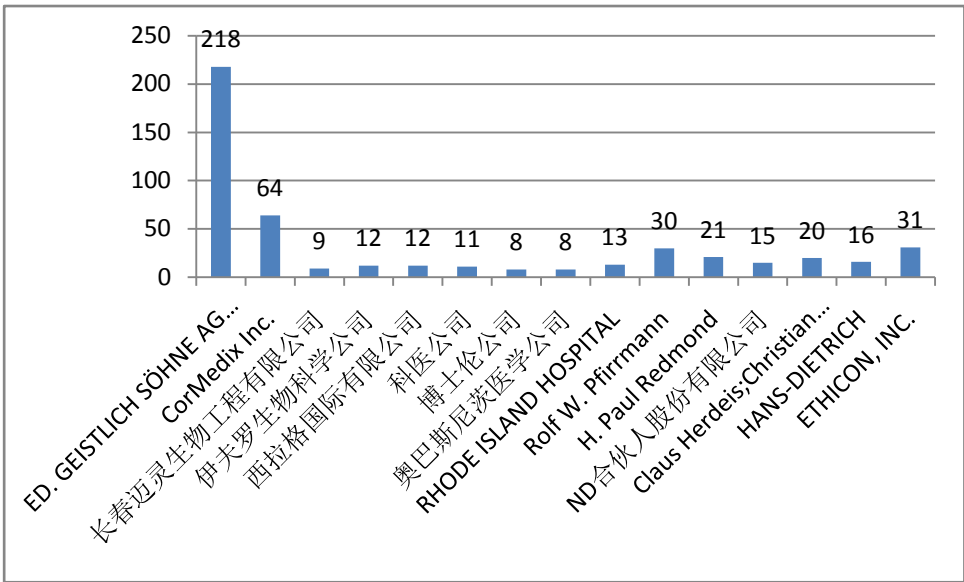


图 5-1 牛磺罗定全球专利主要申请人（单位：件）

牛磺罗定全球专利申请量排名前十五位的申请人中，排名第一的是来自瑞士的盖氏制药（GEISTLICH）公司，第二的是来自美国的 CorMedix 公司，第三的是 ETHICON. INC，第四的是 Rolf W. Pfirrmann（个人），

瑞士盖氏制药有限公司是一家专业生产骨、软骨以及组织再生领域生物材料的企业。作为一个新商业领域的创造者

和设计师，盖氏公司为牙科再生制定了标杆；几十年来，在这一领域一直处于领先地位。随着专业知识不断扩展，在科学证据的支持下，公司继续进军更多的领域如整形骨科、医药等。

Cormedix 是一家美国的生物制药公司，致力于开发和商业化用于预防和治疗传染性和炎性疾病的治疗产品。它已获得开发和商业化 Neutrolin(牛磺罗定、肝素、柠檬酸钙)的许可，Neutrolin 是一种新型抗感染解决方案，用于减少和预防血液透析、全肠外营养和肿瘤等临床环境中需要中心静脉导管的病人的导管相关感染和血栓，相对于肝素对照组，研究性新药 Neutrolin 将导管相关血流感染（CRBSI）减少了 72%（ $p=0.0034$ ），并且具有良好的安全性。根据中期分析，其有效性已得到证实。

Ethicon 爱惜康是强生的一家子公司，重点开发腹腔镜创新产品和微创外科手术产品，主要包括心血管外科，普外科，乳腺外科，整形外科，脊柱外科，伤口缝合外科和结扎等等。

排名第五、第六的是 H. Paul Redmond ,Claus Herdeis，专利申请量分别是 21 件、20 件；随后还有来自 HANS-DIETRICH 等申请人的申请量跟随其后，但平均申请量仍不高。

（2）主要申请人类型

牛磺罗定全球专利申请人类型结构如图 5-2，主要分为高校申请、个人申请、合作申请、企业申请、研究机构申请、医疗机构申请和政府机构申请等类型。

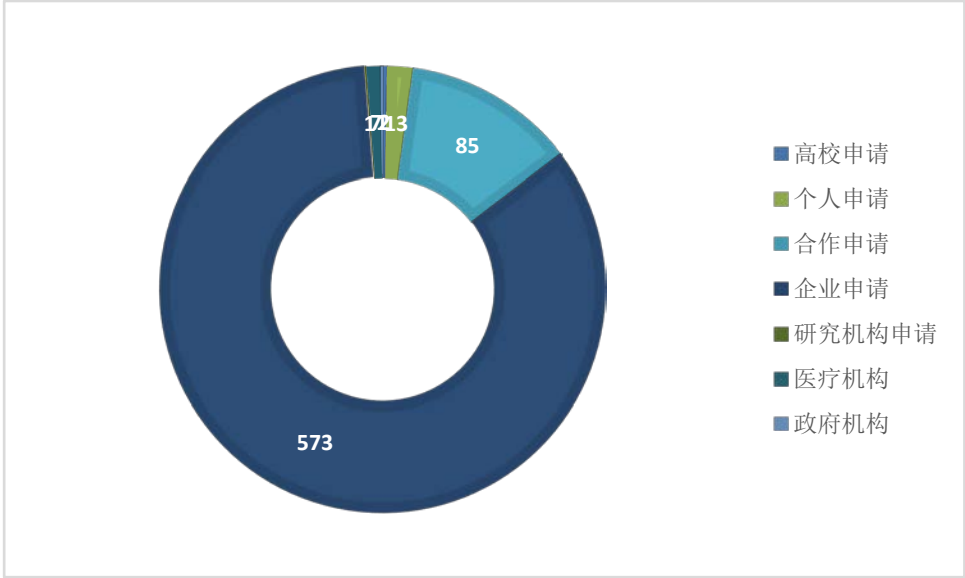


图 5-2 牛磺罗定全球专利申请人类型（单位：件）

企业申请是牛磺罗定全球专利主要申请人类型，在 682 件专利中，有 573 件来自企业申请，其次是合作申请，有 85 件来自合作申请。多数为企业与研发人员、企业与企业之间的合作申请。多数为企业与研发人员、企业与企业之间的合作申请。个人申请、机构申请、高校申请类型均较少，这同企业在创新合作中扮演的活跃决策密不可分。

（3）专利申请类型

牛磺罗定专利技术领域的专利类型分布情况如图，发明专利，是指对产品、方法或者其改进所提出的新的技术方案。实用新型专利，是指对产品的形状、构造或者其结合所提出的适于实用的新的技术方案。外观设计专利，是指对产品的整体或者局部的形状、图案或者其结合以及色彩与形状、图

案的结合所作出的富有美感并适于工业应用的新设计。在牛磺罗定全球专利申请中，发明专利达到了 674 件，实用新型专利达到了 8 件，发明专利占比达到了 98.83%，说明牛磺罗定全球专利领域创新程度较高。

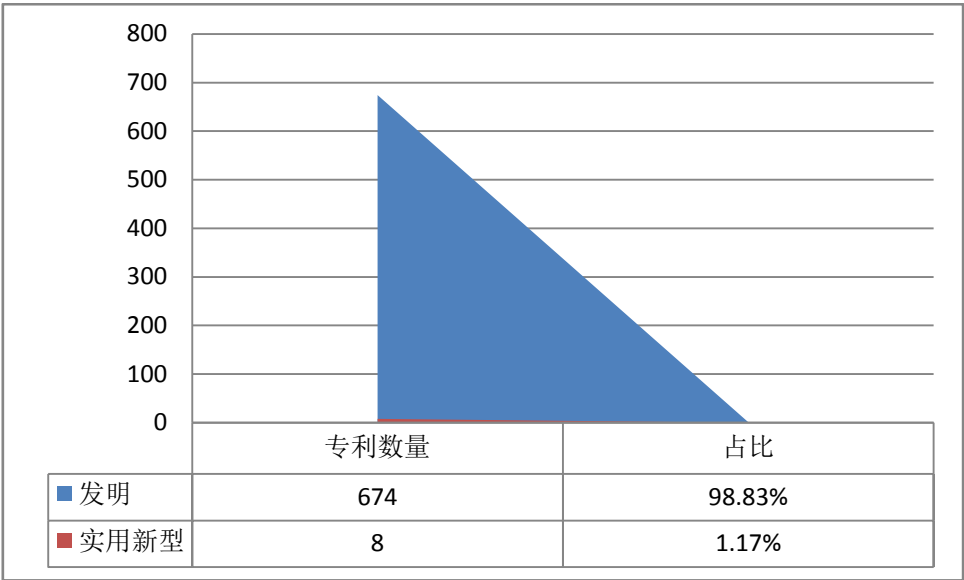


图 5-3 牛磺罗定全球专利申请类型（单位：件）

（4）合作申请

表 5-1 为牛磺罗定全球专利技术领域主要合作关系及合作申请量。瑞士盖氏制药（GEISTLICH）是合作关系较多的申请人，但不是合作申请量最多的申请人。CLAUS HERDEIS 同 WEIS. CHRISTIAN EDWIN 是合作关系最稳定的申请人，也是合作申请数量最多的申请人，合作申请专利数量达到了 20 件。RHODE ISLAND HOSPITAL 合作关系较多，但在合作申请数量上不及 CLAUS HERDEIS，合作申请专利数量为 11 件。Rolf W. Pfirrmann 合作申请关系较少，但合作申请数量较多，合作申请数量为 19 件。中国国内牛磺罗定专利技术合作关系

主要建立在军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所同
 长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）之间，合作申请数量为 3 件。

表 5-1 合作申请分析（单位：件）

申请人	合作申请人	合作申请数量
Rolf W. Pfirrmann	H. Paul Redmond	13
	Ruediger Stendel	5
	Peter Geistlich	1
CLAUS HERDEIS	WEIS, CHRISTIAN EDWIN	20
ED GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE	Rolf W. Pfirrmann	7
	H. Paul Redmond	1
	Peter Geistlich	3
	PETT Christopher	2
	HOLMES, Michael, John	3
RHODE ISLAND HOSPITAL	A LIFESPAN PARTNER	5
	CALABRESI Paul	2
	DARNOWSKI James	2
	COSTIN James	2

军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所	长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）	3
---------------------	------------------------------	---

（5）发明专利审查时长

审查时长指发明专利从申请到审结或者当前月（审中专利）的时长，审结中 12 个月以内授权的发明专利一般都进行了加急处理，通常为重点技术。审查时长在 37 个月以上一般有特殊情况，如技术复杂导致审查周期长，缴费时间晚等。

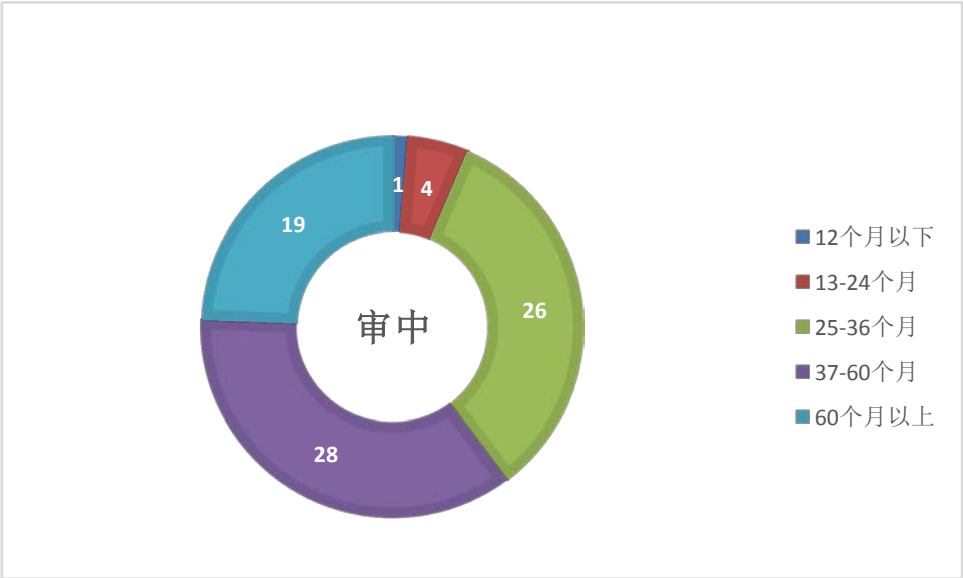


图 5-4 全球审中专利情况图（单位：件）

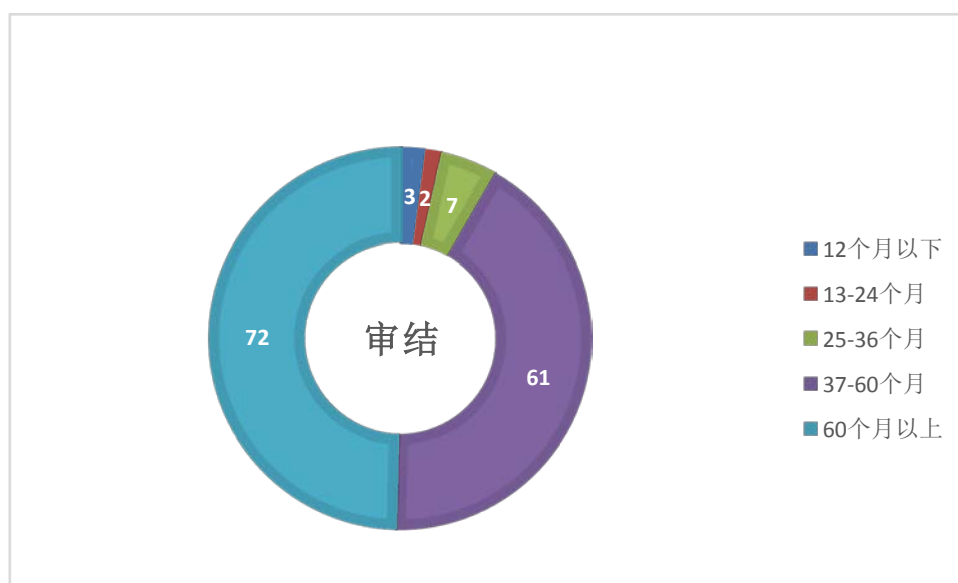


图 5-5 全球审结专利情况图（单位：件）

5.1.2 中国专利主要申请人

牛磺罗定中国专利主要申请人如图 5-6 所示，共有 10 个主要申请人，其中长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）专利申请量最多，达到了 6 件，且与军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所的合作申请专利达到了 3 件，牢牢占据牛磺罗定中国专利申请首位。其次是派尔特(苏州)医疗科技有限公司、辽宁海德制药有限公司、钜旺生科技股份有限公司 相关专利申请量均达到了 2 件。

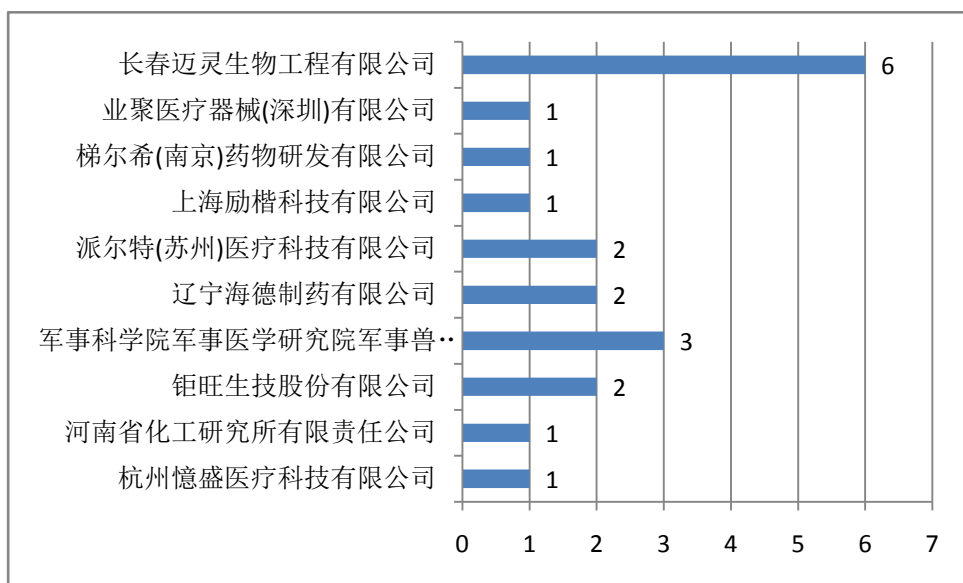


图 5-6 牛磺罗定中国专利主要申请人（单位：件）

5.1.3 吉林省专利主要申请人

牛磺罗定吉林省专利主要申请人如图 5-7，长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）和军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所为吉林省主要牛磺罗定专利申请人，两家单位均位于吉林省长春市，这为二者的技术创新合作提供了更为便利的地理条件，这也反应到了二者合作申请的专利数量上来，合作专利数量达到了 3 件，这也为开展牛磺罗定专利技术更为深入的研究奠定了基础。

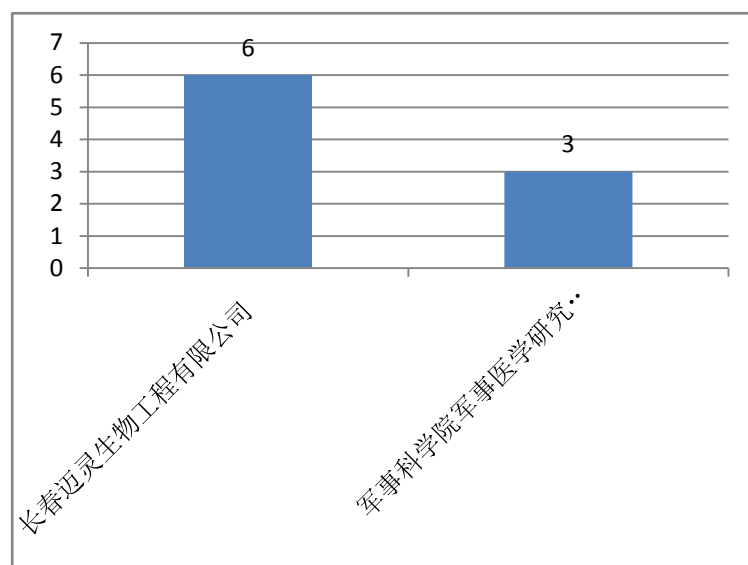


图 5-7 牛磺罗定吉林省专利主要申请人（单位：件）

5.2 专利发明人分析

5.2.1 全球专利主要发明人

牛磺罗定全球专利主要发明人如图 5-8，该技术领域主要发明人及对应专利申请量，专利申请量排名靠前的发明人，可以视其为牛磺罗定技术领域具有竞争力的核心技术人员，Rolf W. Pfirrmann, H. Paul Redmond, Robert DiLuccio, Bruce Reidenberg、F·E·谢尔顿四世、J·L·哈里斯、M·J·温德里是排名前七位的全球牛磺罗定专利技术主要发明人。排在第一位的 Rolf W. Pfirrmann 发明专利的申请量达到了 149 件，H. Paul Redmond、Robert DiLuccio、Bruce Reidenberg 发明专利申请量次之，达到了 47 件、39 件、31 件。F·E·谢尔顿四世、J·L·哈里斯、M·J·温德里发明专利的申请量均达到了 21 件。

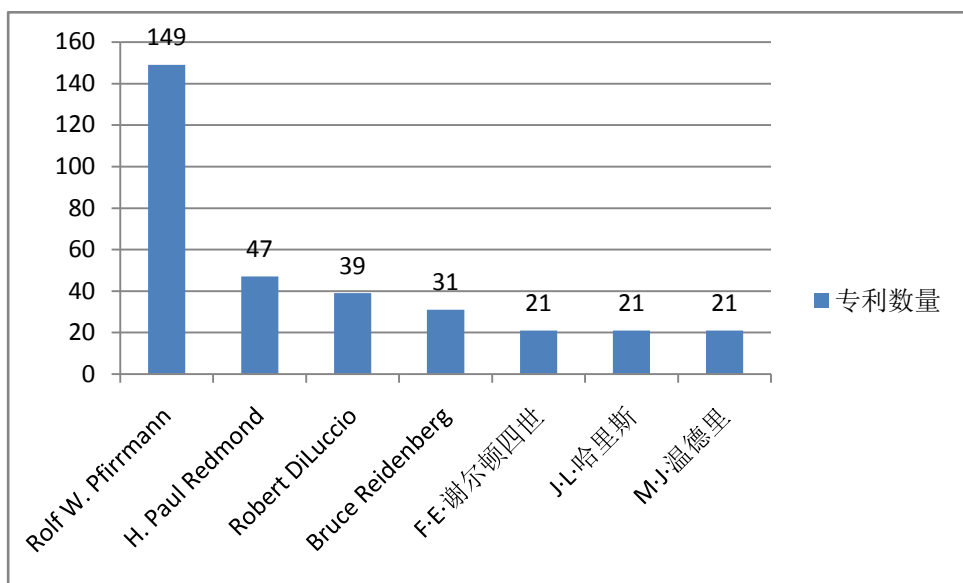


图 5-8 牛磺罗定全球专利主要发明人（单位：件）

5.2.2 中国专利主要发明人

牛磺罗定中国专利主要发明人如图 5-9，在中国专利主要的发明人中，苏忠（中）以参与或主导 8 件发明专利名列前茅，是牛磺罗定中国专利技术领域最主要的发明人，同长春三真实业集团公司(子公司 : 长春迈灵生物工程有限公司) 专利申请量一致，具有较强的技术开发和协调领导能力。

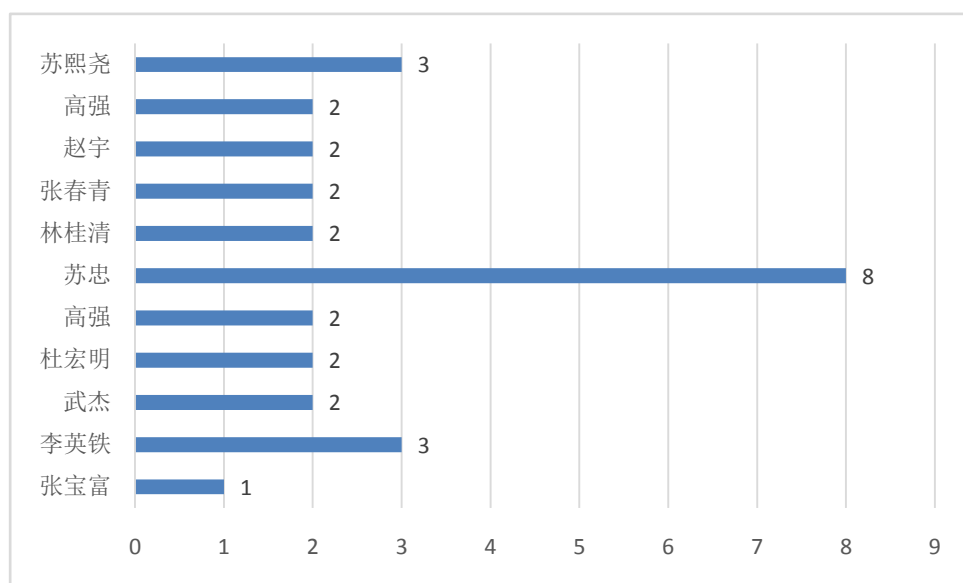


图 5-9 牛磺罗定中国专利主要发明人（单位：件）

5.3 主要竞争对手分析

牛磺罗定全球专利申请量排名前五位的申请人中，排名第一的是来自瑞士的盖氏制药有限公司，为全球牛磺罗定专利技术领域主要的技术竞争者。虽然以该公司为主要专利权人的牛磺罗定相关专利数量达到了 218 件，但该公司的知名产品却主要是 Geistlich Bio-Oss 骨粉到 Geistlich Bio-Gide 胶原膜，均为 Ⅲ 类医疗器械产品，主要应用于牙齿种植领域，起到骨再生引导和组织再生引导的作用。从企业官网得知其为专业生产骨、软骨以及组织再生领域生物材料的企业，成立于 1851 年，总部位于瑞士中部，至今已经有 150 多年的历史。Geistlich 通过旗下 Geistlich Pharma AG 从事骨骼、软骨和组织再生生物材料，牙科产品以及其他医疗设备和药品的生产和销售。在再生医学领域，Geistlich 在全球拥有 700 多名员工，其中 Geistlich Pharma AG 始于 1943 年，现拥有 12 家分公司和 60 个分销合作伙伴，其医疗器械和医药产品遍及全球 90 多个市场。

瑞士盖氏制药在各主要的技术分支的牛磺罗定专利申请量均高于其他企业。尤其在 A61 类 IPC 分类领域，即在医用、牙科用或梳妆用的配制品领域，相关专利申请量超过其他企业，这同该企业主营业务及此前技术分析结果相一致，

可以说其在主要的技术分支上都进行了较多的专利布局，建立了较高的进入壁垒，形成了一定的技术优势。这要求后发企业在进入相关细分领域开展研发前，要对相关专利进行提前检索和分析，在避免专利侵权风险的同时，节约时间和金钱成本。

6. 侵权风险评估

6.1 专利法律状态分析

对专利有效性的分析可以指导维权，失效专利技术不再受相关法律的保护，审中专利可以受临时性保护，授权后再进行维权。失效原因可能为未缴纳年费、专利权利到期、申请人放弃、全部无效等情况，可以在一定程度上反映权利主体的核心技术水平、知识管理能力等。

6.1.1 专利法律状态

牛磺罗定全球授权专利数量如图 6-1。

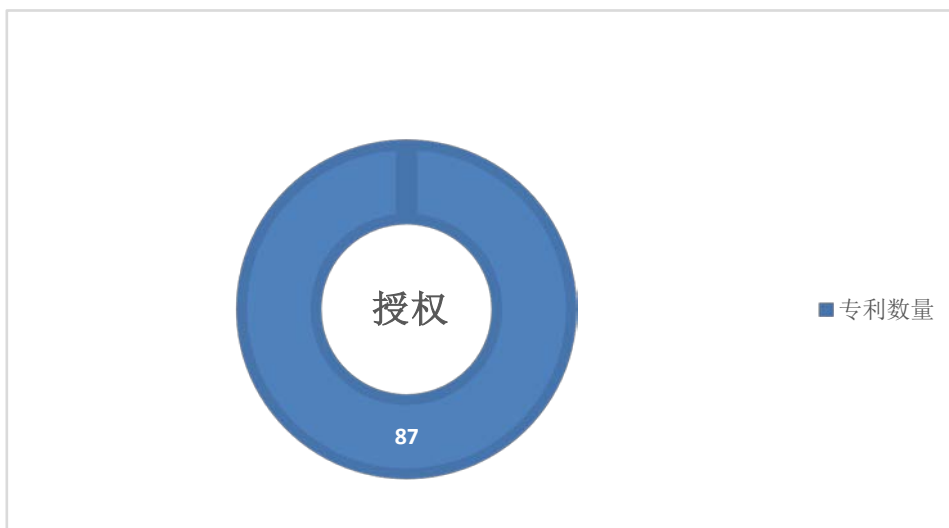


图 6-1 牛磺罗定全球有效专利总量情况图（单位：件）

在全球范围内授权专利达到了 87 件，在审专利（包括实质审查、审查中间公开情况）在到了 86 件，全球实质审查阶段专利数量达到了 77 件，在审公开的专利达到 9 件。失效专利达到了 143 件(包括驳回、撤回等情况) ,如图 6-3。

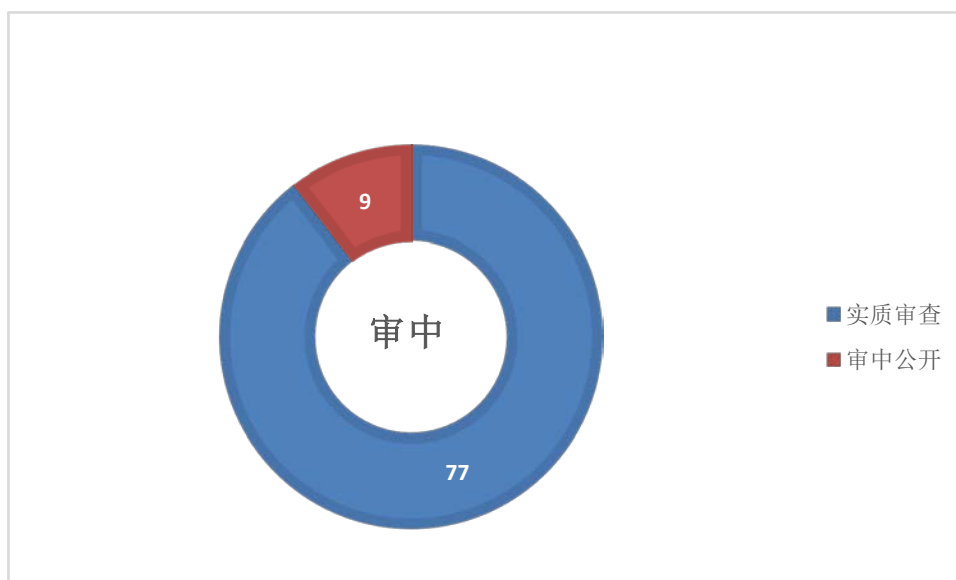


图 6-2 牛磺罗定全球审中专利总量情况图（单位：件）

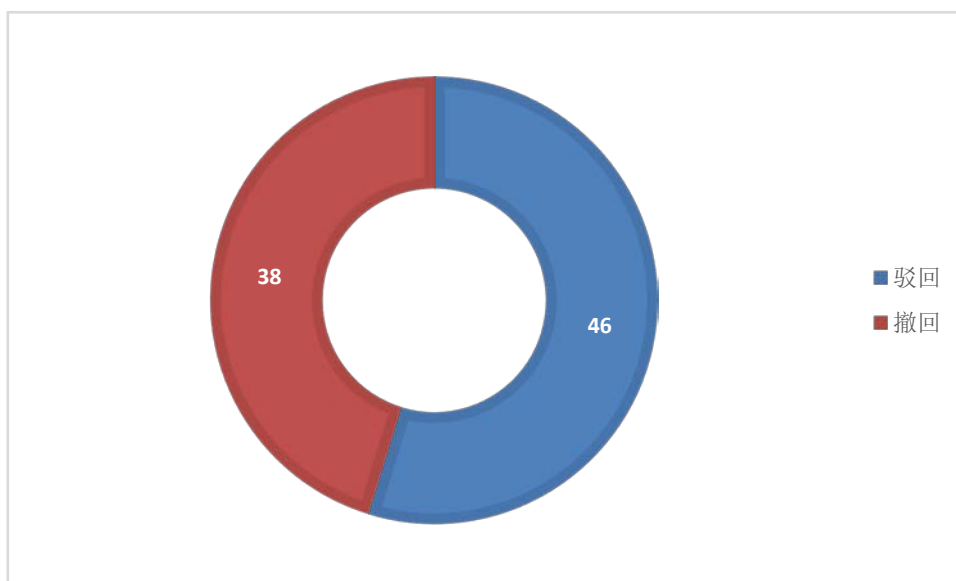


图 6-3 牛磺罗定失效专利情况图

6.1.2 专利法律事件

牛磺罗定专利在不同法律事件上的分布。如权利转移、异议、许可、复审数量较多，可以反映出牛磺罗定专利在专利权利转移方面运用较多。权利转移、许可等法律事件数量较多，可以反映出相关权利人在运营上较为积极。

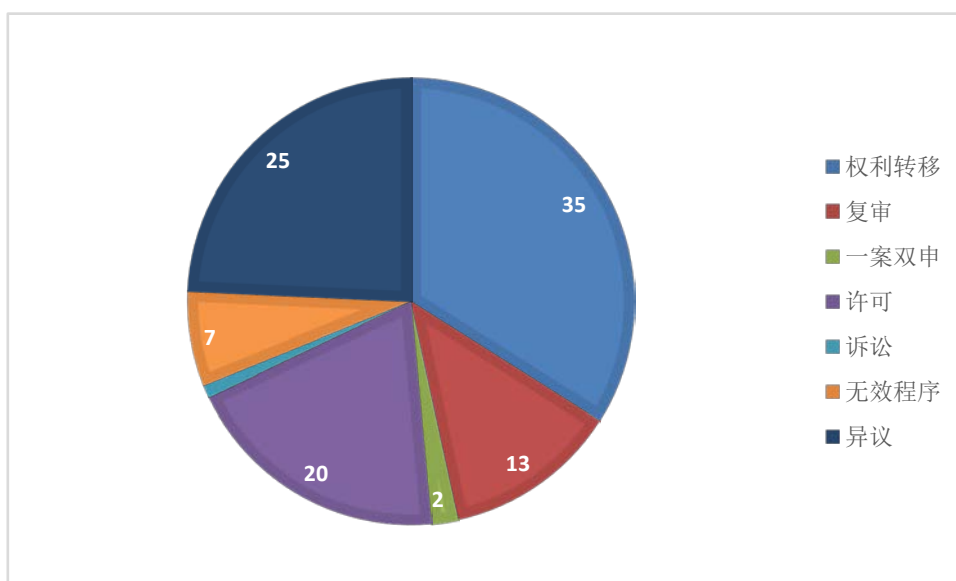


图 6-4 专利法律事件图（单位：件）

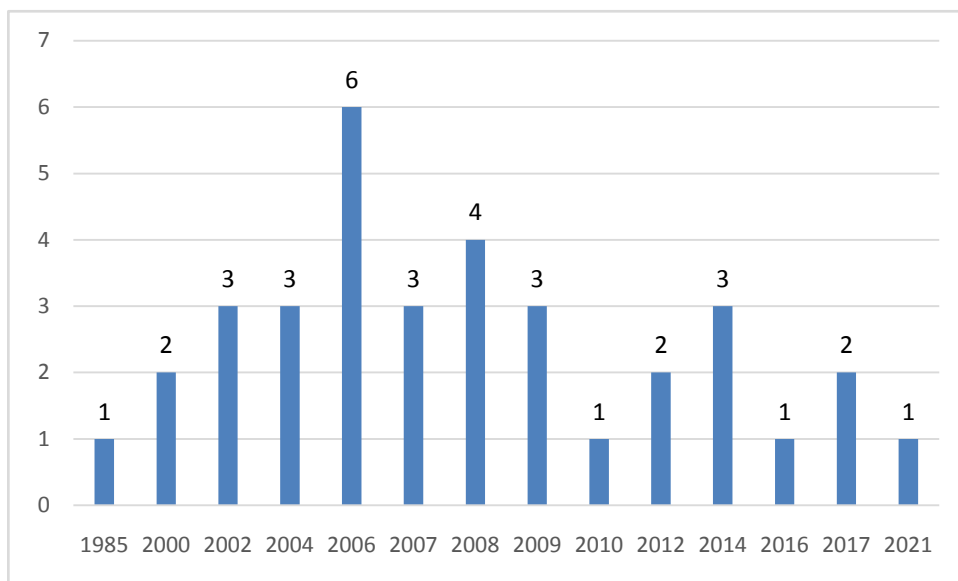


图 6-5 牛磺罗定全球专利权力转让趋势（单位：件）

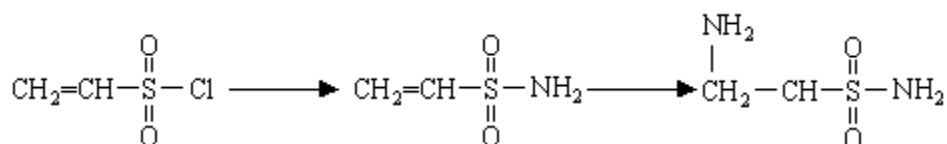
以权利转移事件为例，自 1985 年出现第一次转移事件开始至 2022 年，转移事件的数量及趋势一直较为平稳。最多的 2006 年为例，转移数量达到了 6 次。其次是 2016 年，权利转移专利量达到了 4 件。

6.2 专利侵权风险分析

6.2.1 主要合成路线

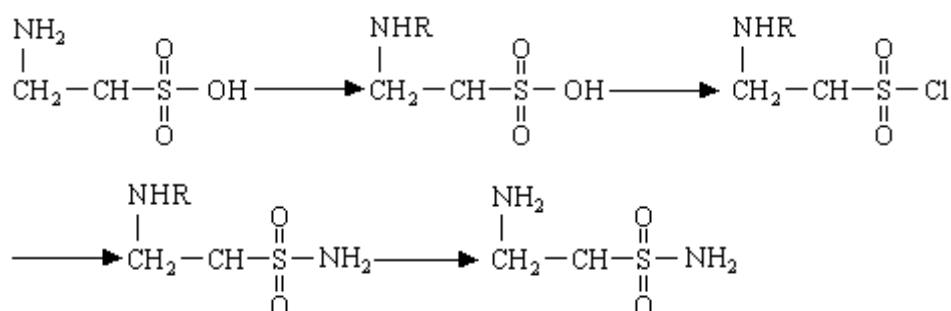
经对数据库 CA , (Chemical abstract) , 贝尔斯坦 , (beilsteins) 以及世界知识产权组织 , 欧洲专利和美国、德国、法国、中国的国家专利数据库进行查询，最终总结国际上，牛磺罗定合成工艺路线主要有三条：

1. 乙烯基磺酰氯为起始原料合成关键中间体牛磺酰胺



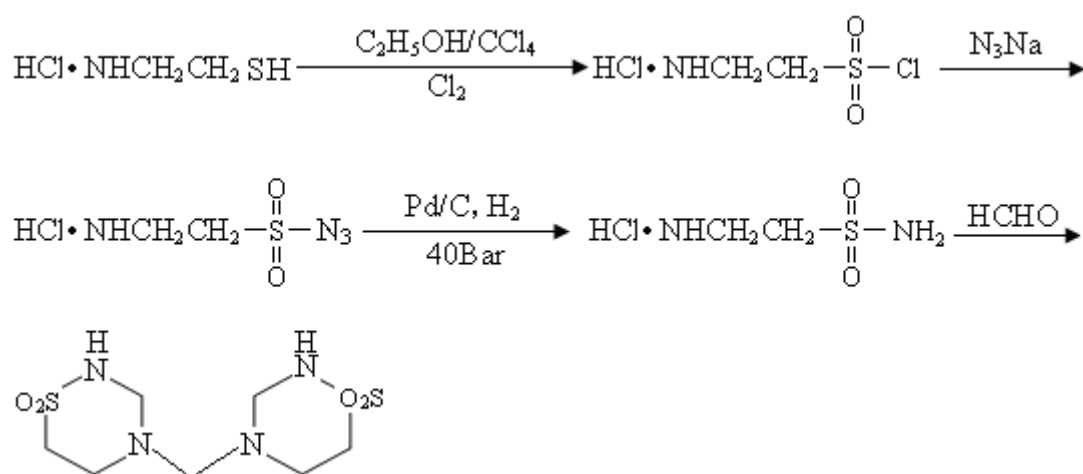
乙烯基磺酰氯不易制备，且十分不稳定，以其为原料进行反应转化率低，副产多，反应条件苛刻收率极低，无工业化价值。

2. 以牛磺酸为起始原料



此路线虽原料易得但步骤长需要保护氨基和去除保护基，且副产物多一些反应需无水操作，严重限制了其应用。

3. 以对半胱胺盐酸盐为起始原料



上述合成路线虽然较为成熟，原料虽易得廉价但多且杂（邻苯二甲酸酐、冰醋酸、醋酸钾、三氯氧磷、氨水，水合肼等），对环境不友好，污水量大，需要高压容器，贵金属催化剂用量大，反应不完全等缺点，在药品生产中容易产生过多的杂质和副反应，最终影响到药品的质量控制和成品价

格。

6.2.2 侵权风险分析

长春三真实业集团公司核心专利“一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂”所列技术方案与前述的主要合成路径不同，从保护牛磺罗定合成方法出发，将创新原料和制备步骤在权利要求中进行了保护。其法律状态为已授权。在国内外公开文献关于牛磺罗定合成的原料及方法报道中，未见有与该专利权利要求保护相同的原料及制备工艺。三真实业团队为保证项目自主研发产品的生产工艺具有成本低、工艺成熟的特点，使其处于国内外领先水平，切实保证产品具有较强的竞争力。研发团队以半胱胺盐酸盐为原料，通过氯化，叠氮化，氢化最后与甲醛缩合制备目标化合物。该合成方法中包括酰氯化溶剂的替换，催化氢化催化剂的替换及反应压力的降低，最终使其在环保，操作条件，安全性，生产成本上有了很大的竞争优势，从而使其在国内上市和将来临床推广成为可能。查询专利文献中未见同长春三真公司采用的相关创新技术应用，即二氯甲烷作溶剂进行磺酰化反应；采用 D296 树脂分散钯催化剂催化常压氢化。经过长春三真实业科研人员努力研究试验，企业已经成功地掌握了该药品的合成工艺技术，质量检测控制技术，产品质量完全符合有关要求，且生产成本不到国外的一半，综合成本为人民币 2 万元/Kg 左右，若

销售价格 2.5 万元计（国际市场人民币 10 万元/Kg）。达产后按年产 20 吨计，可实现年销售收入五亿元人民币，实现利税五千万元。

这些创新技术向国家知识产权局申请专利保护。其中一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂（专利申请号：200810050662.4）已经获得专利授权。虽然该药品在美国，英国，瑞士，德国等均申报了相关专利，涉及化学合成，治疗方法等，目前尚未有申请人在中国和其他国家申报任何相同专利，不涉及侵权问题，不存在知识产权壁垒。

6.2.3 可规避性分析

三真实业牛磺罗定专利中所提出的技术方案并不存在侵权风险情况，但是在未来在立足核心专利，开展新专利的申请方面应充分考虑三方面的因素：

一是在药剂学剂型方面，可以创新开发多种不同的剂型进行专利保护。牛磺罗定上市销售的剂型主要是注射液，规格为 100ml、250ml、500ml，浓度分别为 2%、0.5%，而其他剂型较少，但牛磺罗定依据其理化性质可以制成较多的药物剂型，其中包括：注射剂、输液剂、擦剂、喷雾剂、滴剂、注射用冻干粉针剂以及注射用粉针剂等。二是在应用领域方面，可以参考阿司匹林等药物拓展治疗应用领域时的专利保护做法，率先开展牛磺罗定多应用领域的创新研究，凭借有

效的技术方案率先申请专利保护。三是在进行研发前规划时候，充分考虑本研究“4.3.1 专利技术构成”所列专利技术构成的情况，在进入如：“A62K31 技术分支（含有机有效成分的医药配制品）”等热点领域时，开展充分调研，依托本项目导航专利数据，充实了解相关技术发展实际，确立立项研发目标。

7. 牛磺罗定技术开发策略

7.1 提升自主创新能力

从全球牛磺罗定专利申请趋势来看，专利申请趋势进入平稳增长期，美国以申请量排名第一的成绩遥遥领先其他国家，是牛磺罗定专利技术主要的目标国，吉林省是国内牛磺罗定专利技术强省，同样也是中国国内牛磺罗定专利技术比较集中的地区。对于长春三真实业来说，不断增强自主创新能力才是牛磺罗定技术领域竞争力的有效保障。

从牛磺罗定专利地图分析中可以看出，国内外相关专利技术文献公开报道主要围绕的是牛磺罗定的医学应用、合成工艺以及检验，其中大部分文献报道的是牛磺罗定在医学领域方面的应用，包括以下几个方面。

一是以牛磺罗定为主要成分的药品合成方面，指皮肤可

渗透的牛磺罗定，以及通过局部施用含有有效量的牛磺罗定治疗痤疮、红斑痤疮、异位性皮炎和各种溃疡的皮肤病。

二是牛磺罗定的临床应用方面，1) 抗菌作用：采用牛磺啉和/或牛磺胺治疗牙槽感染；2) 消毒作用：将牛磺酰化合物用作凝血抑制剂和非细菌性炎症抑制剂、用于结肠术前消毒以及预防和治疗分娩系统中的感染；3) 抗感染作用：减少心肺旁路（CPB）术后并发症；4) 抗肿瘤作用：包括含有肿瘤坏死因子（TNF）和牛磺酸和/或牛磺胺生产治疗肿瘤的药物，并利用牛磺罗定治疗白血病、前列腺癌、结肠癌、肺癌；5) 药械应用方面：taurolidine 联合 X 射线照射导致前列腺癌细胞 G2/M 期阻滞的去除，将牛磺罗定作为植入式医疗器械的抗菌处理装置，用于生产伤口垫的防腐制剂，以及将牛磺罗定作为植入式医疗器械的抗菌处理装置。

三是牛磺罗定的质量控制方面，利用表面响应曲面法 (RSM) 和 HPLC-UV 法测定牛磺罗定含量、牛磺罗定及有关物质的薄层色谱分离技术研究、质量检测方法以及体外活性测定。

四是牛磺罗定合成工艺方面，关于其合成工艺方面的研究报道并不多，其中具有代表性的报道包括本评估发明专利“一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂”、中国海洋大学于少卿的学位论文“氨基甲酸酯类黏着斑激酶抑制剂的设计与合成及 Taurolidine 的合成工艺研究”、河南省化工研究所

有限责任公司进行了牛磺酰胺盐酸盐新工艺的开发,以羟乙基磺酸钠为原料,与氯化亚砷反应制备 2-氯乙基磺酰氯,再将 2-氯乙基磺酰氯与邻苯二甲酰亚胺钾盐反应制备 N-(2-邻苯二甲酰亚氨基乙磺酰基)邻苯二甲酰亚胺,经硼氢化钠还原、盐酸酸化得到牛磺酰胺盐酸盐。

在每个方面都存在具有广泛前景的创新空间,,当然凭借企业自身的力量难以在各个领域都能取得突破,这就要求企业在充分发挥自身技术创新潜力的同时,还要通过合作或引进消化再吸收等方式,不断提升牛磺罗定产品技术整体技术创新水平。

7.1.1 促进牛磺罗定技术及应用水平的平衡发展

根据专利数据显示,在牛磺罗定技术领域全球专利布局中,虽然中国在主要国家中能够占据一席,但牛磺罗定专利申请量仍不高,各技术分支来自中国申请人的专利较少,国内申请省份主要分布在吉林省、辽宁省、河南、江苏、上海等地。国内主要申请人为长春三真实业集团公司(子公司:长春迈灵生物工程有限公司),核心专利主要集中在原料药化学合成领域(一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂,申请号 CN200810050662.4),应用研发主要集中在抗病毒领域,如抗感冒、流感、HIV、HPV、冠状病毒等。

而从全球申请人、全国申请人和吉林省申请人的角度来

看，长春企业大部分专利技术都在围绕核心专利寻找应用技术领域的突破，而在牛磺罗定全球主要的技术应用领域如抗肿瘤药、医药配置品等方面同全球牛磺罗定专利申请量排名前列的盖氏制药（GEISTLICH）、CorMedix 公司等相比仍有较大差距。技术发展不平衡的态势较为突出；从吉林省申请人的国内占比来看，吉林省比起国内的省市中，具有较大的技术领先优势。

因此建议企业加大牛磺罗定研发力度，寻求在主要技术领域的关键性突破，依靠已有的核心技术有事，在引进同业先进技术的同时，不断改进工艺方法，进行独有的专利布局，整体促进牛磺罗定专利技术和应用水平的平衡发展，继续保持和加强在牛磺罗定技术领域相对于其他省份企业的技术优势。

7.1.2 掌握牛磺罗定技术产品开发自主知识产权

根据专利数据显示，牛磺罗定全球专利布局中，A61K31 是最大的技术分支，相关专利量为 421 件，为含有机有效成分的医药配制品。A61K9 即以特殊物理形状为特征的医药配制品相关专利共 162 件。A61P35 即抗肿瘤药相关专利共 151 件。A61K45 相关专利共 113 件，即不包含的含有效成分的医用配制品。A61P31 抗感染药，即抗生素、抗菌剂、化疗剂相关专利共 110 件。

受医药监管、药品集采、环保等政策改革影响，国内原料药产业发展势头不降反升，在全球原料药市场中已经牢牢占据主导地位，但在牛磺罗定专利技术领域，专利申请量较低，牛磺罗定全球专利申请量排名前十五位的申请人中，排名第一的是来自瑞士的盖氏制药（GEISTLICH）公司，申请量为 218 件。第二的是来自美国的 CorMedix 公司，申请量达到了 64 件，盖氏制药（GEISTLICH）占据全球牛磺罗定技术领域的主导地位。长春企业在应用技术和市场领域均处于劣势。

因此建议企业在核心专利基础上，加强自主研发，根据企业的自身需要，提升技术装备能力的同时，不断突破牛磺罗定应用技术分支的壁垒，加强在应用技术领域的专利储备和创新，以满足全球未来对抗病毒、抗微生物、抗肿瘤医药资源的广泛需求，及时疏通应用领域产业链的关键环节，保障供应链安全自主可控。

7.1.3 强化牛磺罗定技术产品自主发展细分优势

根据专利数据显示，牛磺罗定中国专利主要申请人中长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）专利申请量最多，达到了 6 件，且与军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所的合作申请专利达到了 3 件。相对于国内其他牛磺罗定研发企业具有明显的技术优势，专利技术布

局相对较多。

建议企业紧跟国际专利技术优势企业，在已有的牛磺罗东相关技术优势基础上，间接拓宽到抗病毒、抗肿瘤、抗微生物、医疗器械等应用技术领域，壮大牛磺罗定在哥哥技术分支领域的全面发展，围绕核心专利，形成自有的专利技术壁垒，同时有效带动促进相关产业链上下游各环节有序发展，强化吉林省企业的技术优势。

7.2 创新协同发展路径

吉林企业在牛磺罗定专利技术产品领域的发展，应当紧扣企业发展脉络进行横向纵向的全面延伸，逐步构建以高质量核心专利为主、大量外围专利为辅，形成主辅结合、互相的支撑的牛磺罗定相关专利组合，不断提升企业在牛磺罗定相关技术及产品在细分领域的竞争力。

7.2.1 加强产学研协同创新，促进技术成果转化

在牛磺罗定全球专利中，有 84%源自企业申请，其次是合作申请，占全部申请量的 12.5%。高校申请、个人申请、机构申请等类型占比较少，这几类申请合计占比 3.5%，这在凸显企业是牛磺罗定产品、技术创新的主要力量的同时，也说明在牛磺罗定相关技术和产品研发过程中，具有较强研究开发能力的研究院所和大专院校并没有深度的参与其中，而

企业优势在于市场敏感性和快速行动力，三者并没有广泛深度的结合形成合力。

建议长春相关企业，充分开展同吉林大学、中科院应化所等院校/研究所合作，充分借鉴瑞士盖氏公司发展建设经验，形成企业同专业人员横向常态化合作，加强抗微生物、抗肿瘤等相关药物开发、临床试验链条建设。着力构建以企业技术开发为中心、市场需求为导向的“政、产、学、研、用”为链条的技术、产品研发体系，从既有专利布局情况出发，进行强强联合式、互补式的协同创新，从研发活动立项开始就进行商业化规划和辅导，并在研发过程中时刻紧盯市场需求、技术趋势，建立以市场为导向的科研和专利成果转化应用机制。

7.2.2 注重高价值专利培育，加强海外专利布局

根据牛磺罗定全球主要国家地区的专利来源数据显示，在牛磺罗定专利技术及产品领域中，中国申请人申请量为 22 件（包括台湾省 1 件，香港 1 件），占全球比仅为 3.2%，96% 的专利都是在本国申请的专利。全球牛磺罗定 PCT 专利申请为 43 件，中国申请人为 1 件（USE OF TAUROLIDINE AGAINST VIRUS 军事科学院军事医学研究院军事兽医研究所；长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司），公开号 W02022007713A1）。海外专利布局较少，技术输出占

比低，这反映出，国内申请人相对其他主要国家地区，对自身核心专利全球专利布局意识较弱，全球化专利布局力度仍不够强。

建议长春三真实业集团公司（子公司：长春迈灵生物工程有限公司）及相关企业、机构在自身技术、产品研究开发以及专利运营的基础上，围绕全球主要的技术分支进行精准的专利布局，培育一批高价值的国际性专利，加强海外专利布局意识，积极开展牛磺罗定专利技术、产品在全球主要国家的专利布局，参考瑞士盖氏公司，提前做好相应的专利保护措施，同时做好专利分析预警工作，规避出口产品侵权风险。围绕牛磺罗定核心专利族，科学合理评估专利技术价值，开展产业化布局，推动研发成果的产业化应用，为国内高价值专利的培育和运用提供成功案例。

7.2.3 拓宽产业投融资渠道，引入强力合作伙伴

虽然从数量来看全球牛磺罗定申请量较多，但全球牛磺罗定有效专利中存在权力转移情况的仅有 3 件，大多数专利并没有权力转移的情况。中国申请人在本国申请专利数量为 22 件（包括台湾省 1 件，香港 1 件），存在专利权力转移情况的有效专利仅有 1 件，且为内部企业间的权力转移。国内企业间、国内企业与国际企业间、个人与企业间、大专院校与企业间的权力转移基本上为空白，在专利许可方面，全球

牛磺罗定专利存在许可情况的专利有 20 件，但从专利的有效性方面来看，20 件专利中只有 2 件专利目前仍有效，分别是瑞士盖氏公司的“放射線照射された組成物並びにタウロリジン及び／又はタウルルタムを併用する癌の放射線治療”专利许可，及 ND 合伙人公司“タウロリジンを伴う腹膜透析溶液”专利许可。

建议长春三真实业集团公司及相关企业、机构加强同其他企业、机构院所、大学之间的强强合作，尤其是对关键技术、设备和产品的需求可通过专利许可、转让的方式来实现，而不是单纯的引进外部设备；依托核心专利开展有效运营，广泛吸引社会资本力量进入牛磺罗定技术及产品开发环境，不断拓宽合作的宽度、幅度、深度，以投资、参股、承包、托管等形式合作建设和运营。

7.3 培养创新人才团队

全球牛磺罗定相关技术及产品虽然经历了几十年的发展但仍旧不断在展现其新的应用领域，尤其是在抗微生物、抗癌症和医疗器械领域的应用最为活跃，但在我国的相关领域，牛磺罗定相关技术及产品仍方兴未艾，且掌握优于其他国家、企业的核心专利优势，具有较为广泛的市场前景。

从此前的中国专利主要发明人内容可知，长春三真实业已经培养了一批的经验丰富的研发人员，且已经出现了具有

较强技术研发能力的领军人才，苏忠（中）以参与或主导 8 件发明专利，约占中国牛磺罗定专利申请数量（包括台湾省、香港特别行政区专利在内）的 36%，是牛磺罗定中国专利技术领域最主要的发明人。

人才是企业发展的根本，建议长春三真实业将相关人才团队作为牛磺罗定相关技术、产品发展的重点人才进行培养，并加大对他们的激励力度，使他们充分发挥专业技术优势，推动牛磺罗定相关技术、产品的深入研究，积极创造带动企业内部其他研发人员不断提升突破，利用良好企业人才政策导向和良好工作环境等吸引集聚外部创新研发人才加入企业人才团队，提供全方位的资源，提升企业研发他团队的整体研发能力，推动牛磺罗定相关技术、产品快速产业化，形成企业发展良性循环。

8. 专利导航项目成果应用

在专利导航分析成果的基础上，结合长春三真的总体定位和战略，开展专利导航成果的应用，推动企业战略规划、产品开发和技术研发。2021 年底申报发明专利 1 项，充分考虑了专利导航项目提供的专利和技术分支分析内容，横向拓展了牛磺罗定的适应症（功效）范围。

牛磺罗定在抗病毒中的应用（202110752333.X），在专利申请文件中，提供了牛磺罗定组合物在制备抗病毒药物中的用途。研究结果显示，牛磺罗定在细胞水平上能够显著抑制流感病毒和冠状病毒。另外，体内实验证实牛磺罗定对肺脏具有显著的保护作用，能延长流感病毒或 SARS-CoV-2 病毒感染小鼠的生存时间。表明牛磺罗定可用于流感病毒或冠状病毒引起的肺部疾病的预防和治疗。本申请的研究结果拓展了牛磺罗定的功效范围，为预防或治疗由病毒引起肺部感染药物的研发提供了研究基础和开辟了新方向。



(21) 申请号 202110752333.X

(22) 申请日 2021.07.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113491700 A

(43) 申请公布日 2021.10.12

(66) 本国优先权数据
202010638926.9 2020.07.06 CN
202010639186.0 2020.07.06 CN
202010994928.1 2020.09.21 CN

(73) 专利权人 军事科学院军事医学研究院军事
兽医研究所

地址 130122 吉林省长春市净月开发区柳
莺西路666号

专利权人 长春迈灵生物工程有限公司

(72) 发明人 高玉伟 苏忠 李元果 李松

吕朝相 王铁成 钟武 向海洋
周彤 孙伟洋 王雪峰 周博
李恩涛 冯娜 赵永坤 杨松涛
夏成柱

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 杜仙

(51) Int. Cl.
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 2699572 A1, 2014.02.26

审查员 董秋雁

权利要求书1页 说明书18页 附图14页

(54) 发明名称

牛磺罗定在抗病毒中的应用

(57) 摘要

本申请提供了牛磺罗定在抗病毒中的应用。具体地,本申请提供牛磺罗定或其衍生物、前药、溶剂合物或药学上可接受的盐、或含有牛磺罗定或其衍生物、前药、溶剂合物或药学上可接受的盐的组合物在制备抗病毒药物中的用途。研究结果显示,牛磺罗定在细胞水平上能够显著抑制流感病毒和冠状病毒。另外,体内实验证实牛磺罗定对肺脏具有显著的保护作用,能延长流感病毒或SARS-CoV-2病毒感染小鼠的生存时间。表明牛磺罗定可用于流感病毒或冠状病毒引起的肺部疾病的预防和治疗。本申请的研究结果拓展了牛磺罗定的功效范围,为预防或治疗由病毒引起肺部感染药物的研发提供了研究基础和开辟了新方向。

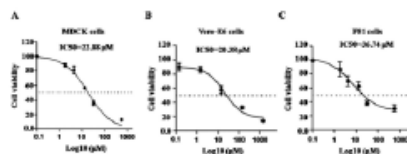


图 8-1 牛磺罗定专利导航项目成果-牛磺罗定在抗病毒中的应用

公开(公告)号	当前被许可人	许可次数	许可人	被许可人	标题	技术功效	摘要
CN101224921B					一种牛磺罗定的合成方法及药物制剂	化学合成/制备方法	本发明提供了一种牛磺罗定的合成方法:以牛磺酸和氯乙酸为原料,通过氯化、酯化、氧化反应与甲酰胺缩合制备目标产物牛磺罗定。此合成路线避免了传统合成反应步骤多,所使用的化学原料多且复杂,是生产制备的牛磺罗定纯度高,制备的制剂更加稳定,疗效更加确切。
CN106887617B					抗菌生物伤口闭合材料,包括抗菌生物缝合线,和使用所述材料闭合伤口的方法	抗菌生物/内毒素	包含长丝和牛磺罗定的抗菌生物缝合线。
CN105129308B					基于牛磺罗定和鱼精蛋白组合的广谱抗菌生物组合物以及包含此类组合物的医疗装置	抗菌生物/内毒素	本发明公开了新型抗菌生物组合物和材料。所述抗菌生物组合物由牛磺罗定和鱼精蛋白组成。所述抗菌生物组合物对于植入式医疗装置的注料是尤其适用的。所述抗菌生物组合物对广谱微生物是有效的。
							本发明涉及一种经改进的可植入的进入孔装置,其包括可植入在皮下组织中的器械,其特征在于

图 8-2 牛磺罗定专利导航项目成果-牛磺罗定相关专利数据库

9. 附件

附件 1. 国内近年牛磺罗定重点专利

序号	申请日	申请号	标题	引用次数	专利有效性	当前权利人
1	2011/06/01	CN201180036488.8	口服药物治疗方法和组合物	10	有效	盖斯特里希医药公司
2	2005/06/15	CN200580002352.X	用于施加导管中的锁	5	有	甘布罗伦

			定溶液的施加器		效	迪亚股份 公司
3	2014/05/13	CN201480027913.0	包括具有开口的层的外科植入物	5	有效	强生医疗 有限责任 公司
4	2006/06/12	CN200680009966.5	可植入通路装置及其制备方法	8	有效	甘布罗伦 迪亚股份 公司
5	2011/06/14	CN201180029404.8	具有对齐标记的复合各向异性组织增强植入物及其制备方法	7	有效	伊西康公 司
6	2011/08/18	CN201180050124.5	聚氨酯泡沫作为负压疗法中伤口敷料的用途	10	有效	保罗·哈 特曼公司
7	2008/06/23	CN200880103854.5	具有螺纹盖的抗菌帽	5	有效	佳医健康 事业公司
8	2010/03/31	CN201080024973.9	涂覆支架	5	有效	米新医疗 科技(苏 州)有限 公司
9	2006/02/06	CN200680011300.3	抗破碎的缓释给药剂型	6	有效	格吕伦塔 尔有限公

						司
10	2019/12/18	CN201980091075.6	用于受控释放的高强度多孔材料	6	有效	阿塞斯血管有限公司
11	2009/07/16	CN200980136432.2	药物递送医疗设备	6	有效	米新医疗科技(苏州)有限公司
12	2009/01/23	CN200980112528.5	药物剂型	5	有效	格吕伦塔尔有限公司
13	2012/03/22	CN201280013404.3	含有包含咪唑鎓基团的聚合离子型化合物的组合物	5	有效	巴斯夫欧洲公司
14	2012/04/23	CN201280019429.4	用作激酶抑制剂的吡唑并[4,3-d]嘧啶	5	有效	原真股份有限公司

附件 2. 吉林省重点企业及核心专利

长春迈灵生物工程有限公司（母公司：长春三真实业集团公司）始创于 1993 年 11 月 27 日，原名长春迈灵生物技术有限责任公司，1998 年 12 月 10 日更为现名。经过二十多

年的发展，公司已成长为集科研、生产、销售为一体的高科技民营企业，形成了以科技信息网络为媒介的营销管理及市场信息管理系统，具有完备的质量检验仪器、设备和全面质量管理能力。

公司自创建之日起，一直坚持走产、学、研相结合的发展道路，始终把新药开发作为企业发展重点任务，进行了多项新药研发，研发项目多次被列为国家、省、市级科技项目计划。其中国家“863”计划项目1项(基因重组抗CA125双功能抗癌因子中试研究)、国家级火炬计划项目1项(大剂量胸腺肽注射液)、国家及省级科技型中小企业技术创新基金项目3项。省市级课题11项。

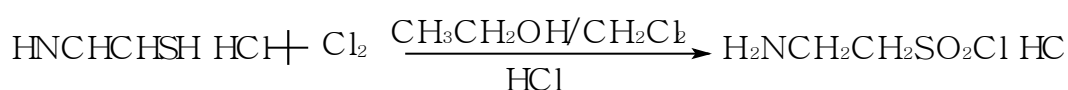
先后成功研制出“穿琥宁”、“炎琥宁”、“乙酰谷酰胺氯化钠注射液”、“复方地舍平片原料及制剂”系列等一大批具有国内外先进水平的新药，共获得六项药品国家知识产权局颁发的发明专利证书、两个国家食品药品监督管理局颁发的新药证书。

公司与国内外一批优秀的大专院校、科研院所建立了战略合作伙伴关系，在多学科、多领域里进行了密切合作，特别在医药、生物技术领域进行了雄厚的技术和产品储备，在长春市乃至国内外同行业中享有良好的声誉。与此同时还与国内外一批优秀的科研院所和生产、销售企业建立了密切的战略合作伙伴关系，为企业的长远发展打下了坚实的基础。

一、合成工艺路线

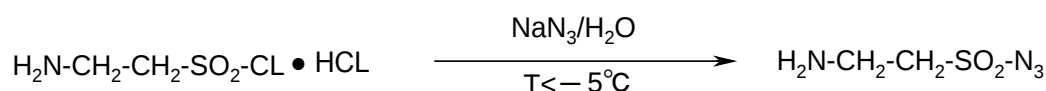
通过对各种合成工艺的比对、优化，依据 GMP 指导原则和降低原料生产成本，我们选择并确定了以半胱胺盐酸盐和甲醛为起始原料的合成路线。即以半胱胺盐酸盐为原料，通过氯化，叠氮化，氢化最后与甲醛缩合制备目标化合物。同时本公司在引进该品种合成工艺后又对其合成方法进行了一系列创新，其中包括酰氯化溶剂的替换，催化氢化催化剂的替换及反应压力的降低缩合剂甲醛水溶液的替换，最终使其在环保，操作条件，安全性，生产成本上有了很大的竞争优势，从而使其在国内上市成为可能。

(1) 牛磺酰氯盐酸盐的制备



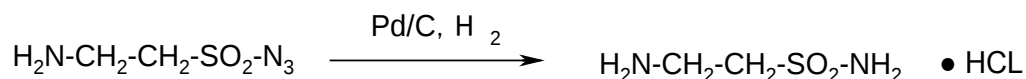
在装有通气管、出气管、温度计和机械搅拌的反应罐中加入半胱胺盐酸盐，二氯甲烷及无水乙醇，冰水浴(10℃以下)机械搅拌下，通入干燥适度氯气，反应立即开始并放热，有白色粘稠状固体生成，温度保持在 30℃以下搅拌，反应 2~3h。整个过程用碱液吸收反应过程的 HCl 气体和氯乙烷气体。反应结束后停止通氯气，得黄色沉淀，抽滤，用二氯甲烷洗涤四次，真空干燥，得白色固体，MP152~155℃。

(2) 牛磺酰叠氮盐酸盐的制备



盛水的反应罐冰水浴冷却至 5℃ 以下，加入 NaN₃，搅拌全溶后，分批加入牛磺酰叠氮酸盐溶液略呈粉红色，20 分钟后撤去冰水浴，室温继续搅拌 20 ~ 60 分钟，反应液供下一步合成用。

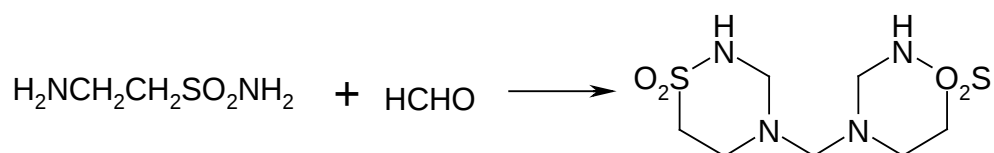
(3) 牛磺酰胺盐酸盐的制备



将上述反应液加入到高压反应釜中，加 5%Pd/C，通入氢气，压力为 3 ~ 7Mpa，室温搅拌 2 ~ 6h。关掉氢气，倒出反应液，滤去 Pd/C，得无色反应液。

取少量反应液，加入核磁管中，加入氘代试剂 D₂O，以 ¹HNMR 确定加氢反应的转化率。牛磺酰胺盐酸盐的两种 CH₂D ¹HNMR 峰在 3.29 ~ 3.31 和 3.40 ~ 3.42ppm 处，而反应物牛磺酰叠氮酸盐的两种 CH₂D ¹HNMR 峰在 3.37 ~ 3.38 和 3.82 ~ 3.84ppm 处。以两种化合物的峰高比例确定第四步加入甲醛的量。

(4) 牛磺罗定的制备



将上述过滤除去 Pd/C 的反应液，加入 NaHCO₃，搅拌至全溶，冰水冷却，搅拌下慢慢滴入甲醛溶液(37%)，30 分钟后有乳白色沉淀产生，继续搅拌 1h，抽滤，滤饼用冰水洗 3 ~ 5 次。真空干燥，得白色粉状固体即牛磺罗定粗品，MP170 ~

175 。

(5) 牛磺罗定的精制与纯化

上述得到的牛磺罗定白色粉末，加入乙腈，加热溶解，过滤除去少量不溶物，浓缩，4℃冷却，得白色粉末即牛磺罗定精品（成品）。

二、质量标准研究

含量测定方法试验已基本建立，方法专属性、准确度高，反应机理明确，溶解性能、熔点测定方法已完成；有关物质中的盐酸牛磺酰胺检查方法已基本建立。具体方法如下：

含量测定：取本品约 0.1g，精密称定，加冰醋酸 40ml 使溶解，照电位滴定法（中国药典 2005 年版二部附录 A），用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于 14.22mg 的 C₇H₁₆N₄O₄S₂。根据牛磺罗定结构特征，其含量测定可以考虑以下几种方法。

(1) 甲醇钠（0.1mol/L）非水滴定法

牛磺罗定结构上具有双磺酰基（-NH-SO₂-），其（-NH-）基具有弱酸性，可采用甲醇钠滴定液（0.1mol/L）进行非水滴定，溶剂采用二甲基甲酰胺：二甲基亚砷（40：2），氮气流下以偶氮紫指示液 3 滴为指示剂，滴定度为每 1ml 甲醇钠滴定液（0.1mol/L）相当于 14.22mg 的 C₇H₁₆N₄O₄S₂。因甲

醇钠滴定液制备与实验操作需通氮气流等较繁琐，而未采用质量标准。

（2）乙酰丙酮法

牛磺罗定在一定条件下在水中定量释放 3 分子甲醛，甲醛与乙酰丙酮试液缩合为 3, 5-二乙酰-1, 4-二氢二甲基吡啶（黄色）与甲醛对照品溶液比较，在 412nm 波长处测定吸光度，即通过比色法测定甲醛含量而推算牛磺罗定含量，其甲醛含量和牛磺罗定转换系数为 3.1564。本法适用于牛磺罗定注射液含量测定（详见牛磺罗定注射液质量标准及起草说明）。

（3）氧瓶燃烧法

牛磺罗定结构上含有 2 原子硫（S），其质量占牛磺罗定分子量的 22.56%（ $32.065 \times 2 \div 284.36$ ），因比例较大，也可采用氧瓶燃烧法测定硫，再乘以转换系数 4.4341，推算出牛磺罗定含量。

氧瓶燃烧法法具体如下，取本品约 50mg，精密称定，照氧瓶燃烧法（中国药典 2005 年版二部附录 C）进行有机破坏，用 1000~2000ml 燃烧瓶，以 30%过氧化氢溶液 0.5ml，水 20ml 为吸收液，俟生成的烟雾完全吸入吸收液后，吸收液移入锥形瓶中，用 50ml 水分次洗涤燃烧瓶，洗液并入锥形瓶中，加入 1mol/L 盐酸溶液 2ml，水浴上加热至近沸，精密加入氯化钡溶液（5→100）5ml，继续煮沸 15 分钟，放冷，加溴麝香

草酚蓝指示液 2 滴,用 2mol/L 氢氧化钠溶液中和至溶液显蓝色,加氨-氯化铵缓冲液(pH10.0)10ml,再精密加氯化镁溶液(2.5→1000)5ml,加铬黑 T 指示剂适量,用乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05mol/L)滴定至纯蓝色,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05mol/L)相当于 7.108mg 的 $C_7H_{16}N_4O_4S_2$ 。本法实验操作繁琐,重现性差,未列入质量标准。

(4) 高氯酸(0.1mol/L)非水滴定法

牛磺罗定在结构上连接亚甲基的 4 位上具有 2 个叔氨基的 N,具有弱碱性,可采用高氯酸(0.1mol/L)非水滴定法,以电位法指示终点,方法简便,专属性,精密度,重现性好。牛磺罗定质量标准含量测定采用此法。

三、稳定性研究

我们对牛磺罗定原料及制剂样品进行了稳定性加速试验、初步的室温长期留样试验、影响因素试验,考察样品的稳定性,结果表明:加速试验 6 个月和室温长期留样试验 12 个月后,各项指标均无明显变化,均能达到质量标准草案中的各项规定和要求。通过实验,可见牛磺罗定在常温、遮光、密闭储藏条件下稳定性较好,预计有效期可达 24 个月。确切的有效期仍需要等到稳定性试验结束后确定。

四、药理毒理研究

我们完成了文献调研和总结工作,牛磺罗定对机体的作

用的药效学、毒理学和以及机体对牛磺罗定作用的药代动力学几个方面的文献调研工作基本完成。

牛磺罗定拟用于治疗严重的腹部感染如：腹膜炎，胰腺炎，胆囊炎，胸膜炎，骨感染如骨髓炎，和由于恶化发展成的败血症，脓血症。以及由于化疗、辐射、静脉输液污染、外伤、免疫力缺乏和病毒感染引起的败血症。这些症状通常伴随出现大量革兰氏阳性菌，革兰氏阴性菌。在临床上，严重细菌感染的病理作用主要是细菌内毒素和外毒素的释放。牛磺罗定的体内抗菌混合物通过甲基释放，对革兰氏细菌的细胞壁成分有抑制作用，从而使内毒素无法释放，使外毒素得到抑制。与临床上广泛应用的抗生素药物相比，牛磺罗定不存在使用中的细菌毒素问题。而选用抗生素品种的不当，会造成大量细菌内毒素的释放，在临床上通常会导致败血症。广泛使用抗生素同时也会影响微生物的多种抗体，并且导致细菌的过度繁殖。

牛磺罗定的作用机制表现在与内毒素或者外毒素或者细菌细胞壁成分之间，羟甲基与羟基或胺基之间的作用，在体内牛磺罗定分解成甲基醇基团，转移到细菌细胞壁的剩余物上或依附在内毒素第一位的氨基上，引起细菌低聚糖-缩氨酸联合体变性。MERCK 在水溶液中，牛磺罗定维持着与 N-羟甲基-氧氢噻二嗪和氧氢噻二嗪之间溶解平衡，牛磺罗定在这个平衡中占据着主体位置，氧氢噻二嗪本身与 N-羟甲基

-牛磺酰胺之间又存在一个溶解平衡，这个平衡是趋向于氧氢噻二嗪的。当上述的羟甲基衍生物（N-羟甲基-氧氢噻二嗪和 N-羟甲基-牛磺酰胺）接触到毒素或者细菌，羟甲基就会被毒素或者细菌的细胞壁成分转化。N-羟甲基-氧氢噻二嗪被转化成氧氢噻二嗪而 N-羟甲基-牛磺酰胺被转化牛磺酸。牛磺酸是一种天然的 B-氨基磺酸，是一种人体所必需的营养素。因此，作为最终产物的牛磺酸在人体内有很好的耐受性。

附件 3. 国家原料药产业相关政策

时间	发文部门	文件	主要内容
2022.1	工业和信息化部等部门	《关于印发“十四五”医药工业发展规划的通知》	巩固原料药制造优势，加快发展一批市场潜力大、技术门槛高的特色原料药新品种以及核酸、多肽等新产品类型，大力发展专利药原料药合同生产业务，促进原料药产业向更高价值链延伸。依托原料药基础，打造“原料药+制剂”一体化优势。
2021.12	国家食品药品监督管理局	《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》	编制 2025 年版《中华人民共和国药典》。加强标准的国际协调，牵头中药国际标准制定，化学药品标准达到国际先进水平，生物制品标准与国际水平保持同步，药用辅料和药包材标准紧跟国际标准。加强药品标准技术支撑体系建设，提升药品标准研究能力。优化医疗器械标准体系，鼓励新兴技术领域推荐性标准制定，加快与国际标准同步立项，提升国内外标准一致性。
2021.11	国家发改委、工信部	《关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知》	到 2025 年，开发一批高附加值高成长性品种，突破一批绿色低碳技术装备，培育一批有国际竞争力的领军企业，打造一批有全球影响力的产业集聚区和生产基地。原料药产业创新发展和先进制造水平大幅提升，绿色低碳发展能力明显提高，供给体系韧性显著增强，为医药产业发展提供坚强支撑，为国际竞争合作锻造特色长板。
2021.11	国务院反垄断委员会	《关于原料药领域的反垄断指南》	我国原料药领域垄断行为多发，影响药品价格和稳定供应，损害市场公平竞争和消费者利益，社会各方面反映较为集中。市场监管

			总局认真贯彻落实党中央、国务院决策部署，持续加大原料药领域反垄断执法力度，先后依法严肃查处了冰醋酸、扑尔敏、葡萄糖酸钙和巴曲酶等多个品种原料药垄断案件，有力震慑违法行为，维护公平竞争秩序，遏制原料药垄断问题，切实减轻消费者用药负担，增进人民群众幸福感获得感安全感。
2020.7	国家药监局综合司	《国家药监局综合司关于新修订《药品管理法》原料药认定以及有关法律适用问题的复函》	按照药品的功效，重新界定假药、劣药，使用必须批准而未经批准的原料药生产的药品，单独作出规定。
2020.1	工业和信息化部 生态环境部 国家卫生健康委 国家药监局	《推动原料药产业绿色发展的指导意见》	到 2025 年，产业结构更加合理，采用绿色工艺生产的原料药比重进一步提高，高端特色原料药市场份额显著提升；产业布局更加优化，原料药基本实现园区化生产，打造一批原料药集中生产基地；技术水平有效提升，突破 20 项以上绿色关键共性技术，基本实现行业绿色生产技术替代；绿色标准不断完善，建立原料药绿色工厂、绿色园区、绿色管理标准评价体系，发挥优势企业绿色发展引领作用；清洁生产水平明显提高，单位工业增加值能耗、二氧化碳排放量、用水量以及二氧化硫、氮氧化物、挥发性有机物等主要污染物排放强度逐步下降。
2019.10	国家发展和改革委员会	《产业结构调整指导目录（2019）》	拥有自主知识产权的新药开发和生产，天然药物开发和生产，满足我国重大、多发性疾病防治需求的通用名药物首次开发和生产，药物新剂型、新辅料、儿童药、短缺药的开发和生产，药物生产过程中的膜分离、超临界萃取、新型结晶、手性合成、酶促合成、连续反应、系统控制等技术开发与应用，基本药物质量和生产技术水平提升及降低成本，原料药生产节能降耗减排技术、新型药物制剂技术开发与应用。
2019.08	全国人民代表大会	《中华人民共和国药品管理法》	国务院药品监督管理部门在审批药品时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评，对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准。
2016.11	工信部	《医药工业发展规划指南》	巩固化学原料药国际竞争地位，提高精深加工产品出口比重，增加符合先进水平 GMP 要求的品种数量。立足原料药产业优势，实施制剂国际化战略，全面提高我国制剂出口规模、比重和产品附加值，重点拓展发达国家市场和新兴医药市场。

附件 4. 各省原料药产业相关政策

时间	发文省市	文件	主要内容
2021.9	江苏省	《关于促进全省生物医药产业高质量法治的若干政策措施》	支持企业围绕高端化、智能化、绿色化、服务化方向，实施技术改造，对符合条件的最高给予 4000 万元资金支持。支持生物医药企业对技术熟化、中试验证、批量生产等工程化阶段技术瓶颈持续攻关，对符合条件的最高给予 3000 万元资金支持。提升生产服务能力。支持重要原料药和高端生物医药中间体等列入省先进制造业集群短板技术产品“卡脖子”清单项目，其新建项目投资额可不受 10 亿元准入门槛的限制。
2021.5	浙江省	《浙江省医药产业发展“十四五”规划》	发展重点原料药及中间体，发展市场紧缺、高附加值的特色原料药及中间体，围绕晶型选择、药物耐受、药代动力学等方向探索新技术应用，推进先进结晶技术、粒体控制技术、连续流生产技术、手性合成技术等工艺升级，推动原料药产业绿色发展。
2022.3	安徽省	《安徽省“十四五”医药工业发展规划》	优化化学制剂与化学原料药品种结构，鼓励研发和引进新型高端制剂、特色原料药产品，提升生物制药和高端医疗器械制造的行业比重。加快合成生物技术、连续流微反应、连续结晶和晶型控制等先进技术开发与应用，利用现代技术改造原料药生产过程。开发原料药绿色低碳生产技术，推动大宗原料药绿色化改造，持续降低单位产品能耗和排放水平。密切跟踪临床用药结构变化趋势，大力发展特色原料药和创新原料药，提高新产品、高附加值产品比重。鼓励原料药制剂一体化发展，引导原料药企业依托优势品种发展制剂。
2020.9	广东省	《广东省发展生物医药与健康战略性新兴产业集群行动计划（2021-2025）》	在粤东粤西粤北地区布局建设化学原料药生产基地、道地药材和岭南特色中药材原料产业基地,发展康复保健、养生养老等产业。打造一批从原料药、中药材到药品的示范产业链。推动高端医疗器械研发产业化,发展高质量植介入产品、康复产品和高性价比体外诊断产品。
2021.12	湖北省	《湖北省医药产业“十四五”发展规划》	化学药发展化学创新药、化学仿制药、原料药和中间体、以及小品种（短缺药）等重点方向。聚焦恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经/精神疾病、代谢性疾病、免疫系统疾病等疾病防治，加强原研药、首仿药、新型制剂等研发创新，加快改良型新药上市。推动具有重大临床价值的高端仿制药和有“技术壁垒”的难仿药研发，提高仿制药质量。发挥

			全省产业基础优势，开发新型化学原料药、中间体，提升化学原料药产业绿色化发展水平。
2021.12	黑龙江省	《黑龙江省“十四五”药品安全及高质量发展规划》	稳步推进疫苗国家监管体系评估工作，加快省级疫苗监管质量体系建设。推动建立中药材质量监管体系，对中药材种植养殖、生产流通实现全品种、全过程可追溯管理。开展执业药师审核处方、凭处方销售处方药等巡查督导，突出麻醉药品、精神药品日常监管和专项检查工作。整合上下游优质产业资源，引导原料药企业向制剂企业直接供应
2022.5	贵州省	《贵州省大健康产业“十四五”发展规划》	鼓励企业与科研院所、医疗机构联合研发新药制剂，支持企业开展化学药仿制药生物药质量与疗效一致性评价，大力促进化学药物和生物制品产业发展。加快壮大化学药，发展化药中间体、原料药、仿制药，推进发展洛铂白蛋白、替芬泰等新品种。运用现有化学原料药和中间体成熟的国内外销售渠道，承接化妆品中间体的工艺改进和生产。加快发展生物药，布局细胞治疗、基因治疗、病毒治疗、治疗性疫苗等生物治疗前沿技术开发、临床转化及产业化；巩固提升血液制品优势，培育发展胎盘多肽注射液、人血白蛋白等生物制品，支持发展凝血因子类、特殊因子类产品。开展原研药、专利药研发，推进生物资源产品和药物新品种研发和产业化。
2021.9	吉林省	《吉林省“十四五”医药健康产业发展规划》	依托辽源化学原料及合成药生产基地优势，对接吉林化学原料药产业园区特色，规划建设高标准原料药集中生产基地。促进企业技术升级，鼓励企业积极承接原料药转移，开发高端化学原料药、医药中间体、新型化学药品制剂。重点开展高端绿色原料药高效合成技术、药物中试放大技术等关键技术研究，开发低污染、低能耗和高附加值的绿色原料药。积极承接京津冀地区满足环保政策要求、低污染、低能耗的生产化学原料、医药中间体为主的企业落户我省。积极承接国际特色原料药和专利原料药的委托生产与工艺开发，扩大高端原料药的国际市场。